

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933 - 1934 -- N° 155

Recherches sur la valeur
prophylactique et thérapeutique
du sérum antidiphtérique
vis à vis de l'infection diphtérique
expérimentale chez le cobaye

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 27 juillet 1934

PAR

TEYSSANDIER Jean

né à Beynac (Dordogne), le 2 Septembre 1907

Examineurs de la Thèse	{	MM. AUBERTIN, professeur	<i>Président.</i>
		SABRAZÈS, professeur	} juges.
		PIÉCHAUD, agrégé	
		DE GRAILLY, agrégé	

IMPRIMERIE DE LA PRESSE DE BASSE-BRETAGNE
18, PLACE BISSON, 18
LORIENT

1934

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1933 - 1934 -- N° 155

Recherches sur la valeur
prophylactique et thérapeutique
du sérum antidiphtérique
vis à vis de l'infection diphtérique
expérimentale chez le cobaye

Thèse pour le Doctorat en Médecine

Présentée et soutenue publiquement le vendredi 27 juillet 1934

PAR

TEYSSANDIER Jean

né à Beynac (Dordogne), le 2 Septembre 1907

Examineurs de la Thèse	{	MM. AUBERTIN, professeur	<i>Président.</i>
		SABRAZÈS, professeur	{ juges.
		PIÉCHAUD, agrégé	
		DE GRAILLY, agrégé	

IMPRIMERIE DE LA PRESSE DE BASSE-BRETAGNE
18, PLACE BISSON, 18
LORIENT

1934



FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. MAURIAC
DOYEN HONORAIRE : M. SIGALAS

PROFESSEURS HONORAIRES :
MM. POUSSON, MOURE, W. DUBREUILH, RIVIERE, BARTHE,
DENIGÈS, AUCHÉ, SELIER, BEILLE, CASSAET

PROFESSEURS :

MM.		MM.
Clinique médicale.....	MAURIAC	Clinique chirurgicale infan-
Clinique chirurgicale.....	DUPÉRIE	tile et orthopédie.....
Pathologie et thérapeutique	CHAVANNAZ	Clinique gynécologique.....
générales.....	BÉGOUIN	Clinique médicale des mala-
Clinique d'accouchements.....	CARLES	dies des enfants.....
Anatomie pathologique et	ANDERODIAS	Chimie biologique et médi-
microscopie clinique.....	SABRAZES	cale.....
Anatomie.....	VILLEMIN	Physique médicale et phar-
Anatomie générale et histo-	G. DUBREUIL	macéutique.....
logique.....	PACHON	Médecine coloniale et clini-
Physiologie.....	LEURET	que des maladies exoti-
Hygiène.....	LANDE	ques.....
Médecine légale et déon-	RÉCHOU	Clinique des maladies cuta-
tologie.....	CHELLE	nées et syphilitiques.....
Electroradiologie et clinique	GOLSE	Clin. de mal. des voies urinaires
d'électricité médicale.....	DUPOUY	Clinique des maladies ner-
Chimie.....	MANDOUL	veuses et mentales.....
Batnique et matières mé-	AUBERTIN	Clinique d'Oto-rhino-laryngologie.....
dicales.....	TEULIERES	Toxicologie et hygiène ap-
Pharmacie.....		pliquée.....
Zoologie et parasitologie.....		Hydrologie thérapeutique et
Médecine expérimentale.....		climatologie.....
Clinique ophtalmologique.....		Clinique dentaire.....
		CAVALIE

MICHELEAU (Médecin générale).
MURATET (Anatomie pathologique). GOLSE (Pharmacien). LACOSTE (Histologie)
PERY (Obstétrique). PERRENS (Maladies mentales).
PAPIN (Chirurgie générale). R. SIGALAS Parasitologie et sciences naturelles
JEANNENAY (Chirurgie générale)

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

MM.		MM.
Anatomie.....	DUBECQ	Chirurgie générale.....
Anatomie.....	DUEOUR	Obstétrique.....
Physiologie.....	FABRE	Ophtalmologie.....
		Oto-Rhino-Laryngologie.....
		Dermatologie et syphilogra-
		phie.....
		Physique médicale.....
		Chimie générale pharma-
		ceutique et toxicologie.....
		VITTE

COURS COMPLÉMENTAIRES :

MM.		MM.
Médecine opératoire.....	PAPIN	Puériculture.....
Accouchements.....	RIVIERE	Pharmacie chimique.....
Pathologie.....	DELMAS-MARSALET	Zoologie et parasitologie.....
Ophtalmologie.....	CABANNES (en congé)	

Orthopédie chez l'adulte, pour les accidentés du travail, les mutilés de guerre et les infirmes

Cours complémentaire annexe — Prothèse et rééducation professionnelle..... N...
Cours complémentaire annexe — Clinique dentaire..... GOURDON
DELGUEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation ni improbation



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A MA MÈRE - A MON PERE

A MA FEMME

A MES AMIS

A MES MAITRES DE LA FACULTÉ
ET DES HOPITAUX DE BORDEAUX

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE BREST

A Monsieur le Professeur E. AUBERTIN
Professeur de Médecine expérimentale
à la Faculté de Médecine et de Pharmacie
Médecin des Hôpitaux

qui après nous avoir aidé de ses conseils et de sa
personne nous fait l'honneur de présider cette thèse

INTRODUCTION

Les mots mal maniés trahissent les sentiments sincères.

Je ne saurais cependant, au seuil de ce travail, me dérober à la tradition, dans la crainte de ne pas savoir les exprimer.

Je dois donc remercier ici très sincèrement tous ceux qui de près ou de loin m'ont apporté leur aide au cours de mes études et dans l'établissement de ce travail.

Toute ma gratitude va d'abord à Monsieur le Professeur Aubertin qui, pendant les trois années passées au laboratoire de médecine expérimentale de la Faculté, n'a pas cessé de me prodiguer les conseils et les encouragements, payant sans cesse de sa personne pour mettre au point les expériences que nous avons faites.

Monsieur le Professeur Dubreuil, directeur de l'Institut Pasteur de Bordeaux, a bien voulu m'ouvrir les portes de cet Institut, où j'ai trouvé conseils et aide matérielle autant que j'en ai eu besoin, c'est-à-dire énormément.

J'ai toujours trouvé auprès de monsieur le docteur Moureau, chef du laboratoire de médecine expérimentale, l'accueil cordial et les conseils bienveillants qui aplanissent les difficultés.

Que ce travail, qui ne répond pas entièrement au désir que j'aurais eu, de satisfaire ceux qui l'ont inspiré ou qui ont aidé à le réaliser, soit le gage de ma reconnaissance.

CHAPITRE PREMIER

Historique

Dans la deuxième moitié de 1926 la diphtérie prit tout à coup une allure de gravité qu'on ne lui connaissait plus, depuis longtemps, en France. Cette gravité se maintint dans les années qui suivirent et de tous côtés les statistiques montrèrent un accroissement, de la mortalité.

Alors que les instituts sérothérapiques perfectionnaient leurs techniques, que les sérums obtenus titraient des doses considérables d'unités antitoxiques de tels faits éveillèrent des soupçons touchant à l'efficacité du sérum antidiphtérique préparé selon les nouvelles méthodes.

Les cliniciens s'émurent et une querelle éclata, parfois violente, le plus souvent vaine.

Grâce à une sérothérapie intensive Lereboullet, dans les six premiers mois de 1926, vit la mortalité atteindre 5 pour 100 pour l'ensemble des cas, avec 19 pour 100 dans les cas malins et 16 pour cent dans le croup.

Dans la deuxième moitié de 1926, les techniques d'injection restant les mêmes, la mortalité passa à 13,2 pour 100 avec 38 pour 100 dans les cas malins et 32 pour 100 dans le croup. Elle s'éleva donc du double.

Hors de France, on constata des résultats analogues : Salus à Prague, Hottinger et Lorenz à Dusseldorf, s'efforcèrent d'expliquer cette mortalité élevée par des raisons que nous envisagerons ultérieurement.

Marcial Garostidi, dans sa thèse, en 1929, résuma la

question et apporta les statistiques du service du Professeur Marfan : en 1901 - 1902 - 1903 la mortalité fut de 15 pour 100. Elle passa par un maximum en 1902 avec 17,9 pour 100 des cas. De 1903 à 1909 la mortalité tomba à 3 pour 100, puis, à partir de 1909, augmenta progressivement. De 1909 à 1912, elle passa de 9,5 à 12,5 pour 100, et atteignit, en 1924, 13,2 pour 100. L'auteur, dans une statistique personnelle de 220 cas, trouva une mortalité globale de 20 pour 100 avec 40 pour 100 dans le croup.

En 1931, Loyoni, dans le «Bulletin Médical», compara la période allant de 1912 à 1919, à celle allant de 1919 à 1927 : dans la première, la mortalité varia de 6 à 8 pour 100 ; dans la deuxième, de 8 à 20 pour 100.

Cassoute dans le «Sud Médical et Chirurgical»; en 1931, montra également cet accroissement de la mortalité et de la diphtérie maligne.

Loyoni, n'admettant pas que l'élévation de la mortalité put être imputée au sérum, fit remarquer que de 1912 à 1919 il y eut une période de calme relatif ; et, mettant en parallèle, les années 1901 - 1902, et les années 1929 - 1930, montra que de 1901 à 1902 la mortalité fut de 12,3 pour 100; alors que, dans la deuxième période elle ne fut plus que de 10,8 pour 100.

On peut cependant objecter à Loyoni que la différence observée dans ces deux périodes, où la maladie revêtit une gravité spéciale, est minime. Et cependant les doses de sérum et surtout la richesse de ces sérums en unités antitoxiques furent considérablement augmentées d'année en année, depuis le début du siècle. En effet, en 1897 Aviragnet et Apert, dans un mémoire de mise au point, prescrivaient 5 à 10 centimètres cubes, suivant l'âge, dans les cas bénins; 10 à 20 centimètres cubes dans les cas graves, renouvelables 3 jours de suite si le cas était vraiment malin.

Ces doses ont déjà augmenté en 1902, avec Marfan qui préconisa 20 centimètres cubes dans les cas bénins, 30 dans les cas graves, renouvelables plusieurs jours.

En 1928, Lereboullet, prescrivit 120 à 160 centicubes dans les cas bénins, trois ou quatre jours de suite; 200 dans les cas graves, 5 ou 6 jours, soit un total de 1.000 centicubes; et si le traitement était tardif, 300 à 400 centicubes par jour. L'auteur recommanda de poursuivre cette thérapeutique, quinze jours, aux doses de sécurité de 20 centicubes.

A la même époque, à Bordeaux, le professeur Cruchet, en collaboration avec Cantorné, à la Société de Médecine et de Chirurgie de Bordeaux, fit part de la méthode dont ils usaient systématiquement : dans les cas bénins ils injectaient 60 à 80 centicubes d'emblée, moitié sous-cutanée, moitié intra musculaire, dose qu'on continuait les jours suivants jusqu'à la chute des fausses membranes, soit un total de 300 à 400 centimètres cubes d'un sérum titrant 250 unités antitoxiques au centicube. Dans les cas graves ils faisaient d'emblée, 100 à 150 centicubes, moitié sous cutané, moitié intra-musculaire, dose continuée jusqu'à ce que la gorge commence à se nettoyer. Dès le début de l'amélioration, la dose était ramenée à 40 ou 60 centicubes jusqu'à disparition de tout danger. La dose totale variait de 400 à 800 centicubes. Dans le croup, ils usaient de la même technique. Bien entendu, ils mettaient en œuvre toute la thérapeutique adjuvante que nécessitait l'état du malade.

Cette augmentation des doses de sérum n'était pas un fait-nouveau, nécessité par les dernières épidémies de diphtérie. Elle avait été préconisée depuis la découverte de la sérothérapie ou presque. En 1901, Marfan donnait plus de sérum que Roux en 1894. Nobécourt, en 1912, en 12 jours, donnait jusqu'à 330 centimètres cubes, aux doses quotidiennes variant de 20 à 60 centicubes. Ségard, en 1911, dit que, dans les angines malignes on a donné jusqu'à 535 centimètres cubes, aux doses quotidiennes variant de 20 à 60 centicubes et que tous les cas furent jugulés, si le traitement avait été précoce.

Hors de France, Fedinsky établit que, de 1897 à 1899,

les doses moyennes d'unités antitoxiques ont été de 1410, et de 1906 à 1908 de 4460. Dans ces deux périodes, la malignité restant la même, les résultats furent supérieurs de 1906 à 1908. Il préconisa d'injecter 15.000 et jusqu'à 40.000 unités antitoxiques. Avec une telle méthode, la mortalité a passé :

- 1) Pour les cas bénins de 13 % à 3 %.
- 2) Pour les cas graves de 49 % à 35,8 %.
- 3) Pour le croup de 45,7 % à 29 %.

Wickmann, en 1910, rappela que, dans la première moitié de l'année 1901, on donna 1.800 à 2.000 unités antitoxiques; dans la deuxième moitié, on atteignit 9.000. Malgré une morbidité et une malignité plus grande, dans cette deuxième moitié, la mortalité diminua de 10 %. Il étudia 995 cas de diphtérie qu'il divisa en deux groupes, et qui furent traités avec un sérum titrant 500 unités au centicube :

532 cas reçurent de hautes doses de sérum, soit 10.000 à 35.000 unités antitoxiques.

463 cas reçurent des doses courantes, soit 1.800 à 2.000. La mortalité des cas traités à haute dose fut de 1,5 pour 100 et celle des 463 cas traités par les doses normales, de 2,69 pour 100.

Le chiffre total du nombre d'unités antitoxiques employées, est loin de celui qu'on atteint à l'heure actuelle puisque le chiffre de 75.000 unités antitoxiques est la dose courante qu'on injecte dans les cas bénins. En outre à l'heure actuelle l'augmentation des doses de sérum, ne s'accompagne plus, comme autrefois, d'un abaissement de la mortalité.

Si la mortalité actuelle est sensiblement égale à celle de 1901-1902, la quantité de sérum injecté a passé de 20 centicubes dans les cas bénins (Marfan), à 300 centicubes (Cruchet).

Pour expliquer de tels faits, il fallait un coupable : on a tenté de le trouver du côté du sérum, du côté du microbe, du côté des médecins traitants. C'est ce que nous allons essayer de résumer.

Lignières, sans douter du principe de la sérothérapie,

fit en 1930 le procès de l'Am. P. 8. Il retraça l'histoire de cette souche dont le pouvoir toxigène n'a jamais été dépassé. Distribuée, en 1894, dans le monde entier, elle sert depuis cette époque, à la fabrication des toxines. Il estima, que, depuis 36 ans, une souche entretenue sur des milieux artificiels a, sans doute, perdu la plus grande partie de son activité.

Alors que la plupart des germes qui servent à obtenir des vaccins et des sérums, ont besoin d'être pris, à chaque instant, dans la nature, pour que, sérums et vaccins, conservent leur efficacité, l'Am. P. 8, seul, a le rare privilège de conserver intactes ses propriétés toxigènes. On peut facilement rétorquer que cette souche fournit toujours, dans les Instituts Pasteur, des toxines excessivement virulentes.

Si la toxine est produite toujours aussi abondante et efficace, n'est-ce pas à elle qu'on doit s'en prendre ? Et les toxines produites par diverses souches de bacille diphtérique sont-elles toutes identiques à celle que donne l'Am. P. 8 ? Telle est la question que l'on n'a pas manqué de poser.

Ramon, avec de nombreux collaborateurs : Debré, Thiroloix, s'est efforcé de démontrer que toutes les toxines sont identiques. Pour arriver à cette conclusion, il s'est appuyé sur l'étude de la floculation et celle du pouvoir de préservation des sérums fabriqués avec des toxines diverses vis à vis de souches diverses de bacilles. Dans les comptes-rendus de la Société de Biologie, il a fait ressortir notamment, qu'une toxine unique peut être neutralisée, « in vitro », par des antitoxines diverses et, réciproquement que des toxines de diverses souches peuvent être neutralisées par un seul et même sérum.

Cette floculation peut se faire à des vitesses plus ou moins rapides; cette rapidité mesure l'avidité du sérum, mais cette avidité ne peut servir de test pour ébranler le principe de l'unicité de la toxine : En effet toute toxine diphtérique floccule en présence d'un sérum antidiphtérique ; le sérum flocculant le plus vite n'est pas forcément celui qu'on a obtenu

avec la toxine qui a donné naissance à l'antitoxine; deux sérums obtenus avec une même toxine, flocculent souvent dans des temps très variables et sans qu'on puisse même tenir compte du nombre d'unités antitoxiques que titre chaque sérum.

L'avidité, en un mot, est fonction du sérum et il n'y a pas de rapport absolu entre elle et la teneur en antitoxine.

Telles sont, à peu près, les conclusions de Ramon et de ses collaborateurs, conclusions confirmées par Madsen et Schmidt.

Il semble d'ailleurs qu'on ait intérêt à utiliser en pratique les sérums flocculant les plus vite.

D'autre part, Berger et ses élèves ont étudié sur l'animal 819 souches nouvelles et montré qu'elles réagissent toutes de façon identique, à l'antitoxine de l'Am. P. 8.

Helen Wright et Rankin ont expérimenté de même, sur 50 bacilles diphtériques différents, et ont conclu à l'existence de plusieurs races, mais qui sont sans rapport avec la gravité de l'infection et les résultats de la sérothérapie.

Si donc, toutes les toxines sont identiques, ne serait-ce pas l'anatoxine qui serait le coupable ?

Découverte par Ramon en 1924, l'anatoxine prit tout de suite une importance considérable : dans les laboratoires, pour immuniser les animaux donneurs de sérum, en clinique pour vacciner les individus en état de réceptivité.

On sait, en effet, que c'est une toxine modifiée par le formol et la chaleur, qui, tout en conservant un grand pouvoir immunisant a perdu toute toxicité. On voit tout l'intérêt de cette découverte qui permet des vaccinations faciles, alors qu'auparavant, le mélange toxine antitoxiné était d'un effet aléatoire ou dangereux, et qui permet d'hyperimmuniser, sans en perdre, des chevaux, dans un temps minimum et d'obtenir ainsi des sérums très riches en unités antitoxiques.

On s'est alors demandé si, le sérum ainsi obtenu avec l'aide de l'anatoxine, avait les mêmes propriétés que le sérum obtenu chez le même animal avec la toxine correspondante.

Là, encore, les recherches de Ramon, Debré et leurs collaborateurs ont montré l'identité des sérums obtenus avec l'anatoxine et avec la toxine, tant expérimentalement chez l'animal, qu'« in vitro » par la floculation.

Cependant, Minet, de Lille, a protesté au nom de la clinique et cette protestation eut d'autant plus de retentissement, qu'elle fut motivée par la mort tragique d'un interne lillois, G. Becuwe, qui, ayant contracté la diphtérie en service, mourut malgré les doses énormes de sérum français. Minet appuya cet exemple, d'une statistique qui parut impressionnante : en effet, de novembre 1929 à mars 1930 il utilisa le sérum parisien à la dose moyenne de 400 centimètres cubes environ avec une mortalité de 20 pour 100, sur 51 cas.

De mars à mai 1930, il traita 23 diphtéries avec la dose moyenne de 57 centicubes de sérum belge, fabriqué avec la toxine et constata une mortalité de 5 pour 100.

En 1931, Porez, de Lille également, publia cependant des statistiques contredisant celle de Minet et on tint pour nulle l'observation de G. Becuwe, étant donné, que cet interne avait été soigné trop tardivement, le malade ayant refusé le sérum, dès le début de la maladie, dans la crainte des accidents. Dans ces conditions, dit-on, le sérum belge aurait tout aussi bien échoué. Nous verrons en effet tout à l'heure l'importance accordée par tout le monde au traitement précoce.

Loyoni, de son côté, rappela l'épidémie malheureuse qui éclata en Belgique en 1931 et dans laquelle le sérum se montra peu efficace alors que, dans le même temps, Hambourg, qui utilisait des sérums à l'anatoxine, ne voyait pas augmenter sa mortalité.

Les sérums obtenus avec la toxine ou avec l'anatoxine sont seulement antitoxiques. La toxine joue un grand rôle dans l'infection diphtérique puisque c'est elle qui diffuse dans l'organisme. Cependant, elle n'est pas tout dans la maladie, et on a pensé qu'il pouvait y avoir intérêt à s'attaquer à la cause même du mal : le bacille diphtérique; cela d'autant plus, qu'il n'est peut-être pas aussi localisé à la muqueuse

pharyngée qu'on l'affirme en général, puisqu'on a pu le trouver dans l'urine (R. Koch 1912), dans le sang (Hesse 1909) dans un abcès de la fesse ; et qu'enfin, sédentaire ou non, en s'attaquant à lui on s'en prend à la cause même du mal.

L'Institut Pasteur, ainsi que bien d'autres établissements, a fabriqué un sérum antimicrobien, sous la direction de L. Martin. Ce sérum n'est jamais entré dans le commerce, mais a été mis à la disposition de certains expérimentateurs qui l'ont essayé avec des succès divers.

Grenet et Delarue, en 1927, l'ont employé à Bretonneau et ont vu passer la mortalité, de 23,13 pour cent avec le sérum ordinaire, à 13,45 pour cent avec le sérum de Martin. Ils constatèrent en outre une accélération, dans la chute des fausses membranes.

Lereboulet, avec le même sérum, n'obtint, au contraire, que des résultats comparables à ceux que donne le sérum ordinaire.

En octobre 1931, Besseman, Ramon et de Potter mirent en évidence dans le sérum des anticorps nombreux mais qui ne se développent pas simultanément et conclurent que seule l'antitoxine se développe régulièrement et constamment.

Legroux, Ramon, Debré et Thiroloix étudièrent un sérum antimicrobien, par eux préparé, et, dans des publications diverses, conclurent à la seule efficacité du pouvoir antitoxique.

L'usage s'est enfin répandu d'employer des sérums partiellement désalbuminés, pour diminuer la possibilité des accidents sériques, et pour éviter d'injecter un volume trop considérable de sérum, puisque la plupart des auteurs concluent à la nécessité d'utiliser un nombre important d'unifiés antitoxiques. Mais, outre que ces préparations, même à petites doses, n'atteignent pas toujours leur but, lorsqu'on doit, dans les cas sérieux, injecter des doses importantes, les accidents restent les mêmes, les statistiques ne changent pas.

On a, de plus, estimé que la concentration qui élimine des albumines inutiles, gêne la diffusion rapide de l'antitoxine.

En 1932, Demnitz et Scholtz ont, expérimentalement, démontré qu'avec du sérum antidiphtérique natif, qui contient 8 pour cent d'albumine, la quantité d'antitoxine, deux heures après l'injection, est dix fois plus grande, dans le sang, qu'avec le sérum concentré contenant 15 pour 100 d'albumines.

Dans le but de diminuer ce retard de diffusion, on a dilué le sérum concentré dans l'eau physiologique, et on a obtenu des sérums, dits purifiés. Les effets de tels sérums sont, d'une façon générale, considérés comme moins bons que ceux que donnent les sérums ordinaires. Les manipulations nécessaires altèrent, sans doute, l'affinité du sérum pour la toxine.

Les albumines, éliminées par la concentration doivent en outre jouer un rôle important. Cathala, à la Société médicale des Hôpitaux de Paris, signale un cas de diphtérie grave qui résiste à 175.000 unités antitoxiques d'un sérum purifié et qui cède brusquement à l'injection de 60 centimètres cubes de sérum ordinaire. Cette observation cependant, ne signifie pas grand' chose si on estime, avec d'autres auteurs, que les doses premières de sérum, jouent les rôles les plus importants.

La neutralisation de la toxine par l'antitoxine n'est pas, du reste, une opération chimique : tel mélange, inactif pour un animal, sera nocif pour un autre. Madsen et Schmidt ont ainsi montré, qu'un mélange neutre pour le cobaye, en injection sous cutanée, peut tuer le lapin, si on l'injecte dans les veines. Calmette et d'autres auteurs avaient, depuis longtemps déjà, fait des remarques analogues, en particulier Bardach en 1895.

La plus grande partie des cliniciens donne la préférence, aujourd'hui, au sérum usuel. Roux, dans ses premiers travaux, avait du reste conclu que l'efficacité d'un sérum n'est

pas uniquement due au nombre d'unités antitoxiques et cette opinion, L. Martin l'a confirmée naguère.

Tecnoeyres estime même, que l'efficacité d'un sérum est inversement proportionnelle à sa valeur antitoxique, ce qui est tout de même excessif. D'autres auteurs vont jusqu'à nier toute spécificité au sérum, estimant sa seule valeur curative, à l'excitation des réactions de défense, ce qui dépasse d'ailleurs les limites du bon sens.

Inversement, Lesné, Papillon, donnent la préférence au sérum purifié qu'ils estiment aussi efficace que l'autre.

Les défenseurs du sérum actuel ont cherché d'autres explications aux échecs de la sérothérapie, dans ces dernières années : Les uns ont invoqué le génie épidémique : une malignité spéciale du germe est seule responsable de la mortalité. Dans une même épidémie, certains endroits sont moins touchés que d'autres, et la mortalité y reste même constante, dans ces endroits privilégiés personne ne songe à incriminer le sérum.

En 1932, Hottinger et Laurenz, étudiant l'épidémie récente, constatèrent, après d'autres, que de 1919 à 1926, il y eut une diminution de la morbidité : ainsi, les enfants nés de 1920 à 1926 n'eurent pas le temps de s'immuniser, et ont été une proie facile, lorsque le germe diphtérique a augmenté de virulence. Pour l'Allemagne, ces auteurs ont constaté une morbidité plus grande sans augmentation de la mortalité, qui a même diminué par endroit.

La campagne est moins touchée que les centres urbains. Cela tient, sans doute, à deux raisons : d'abord le risque des contagions multiples est diminué, et on sait les dangers que présentent les associations de streptocoques, de pneumocoques, au bacille de Loeffler. On connaît les complications infectieuses de la rougeole et de la grippe. On sait aussi que les plus mauvaises conditions sont réalisées dans les hôpitaux pour rendre grave une diphtérie qui aurait pu être bénigne.

D'autre part, en ville on a coutume, dit-on, d'attendre

la réponse du laboratoire avant de risquer une injection de sérum. A la campagne, la moindre angine suspecte est traitée d'emblé.

C'est dans cette précocité du traitement qu'il faut voir surtout les bons résultats du sérum. O' Milian estime à 100 pour 100 de guérison, les cas traités dès le premier jour, sauf les formes hypertoxyques d'emblé.

Il est même inutile de faire les grosses doses répétées, qu'on préconise : seule la première injection est efficace, dit Debré.

Les conditions sociales actuelles, jouent, pour Salus, un rôle qui n'est pas négligeable : il y aurait, du fait des conditions de vie difficiles pour beaucoup, une diminution de la résistance du terrain.

Pourtant, tous ces facteurs ont été observés à d'autres moments de l'histoire de la diphtérie, et toutes ces raisons, à priori, ne satisfont point l'esprit. Les mêmes critiques ont été faites, il y a longtemps.

Dès la mise en pratique de la sérothérapie, le sérum a subi de rudes assauts, qui se sont renouvelés au cours des années. Les résultats, si brillants des premières statistiques de Roux et de ceux qui, dès le début, appliquèrent son sérum, furent attribués à une atténuation de la virulence du germe.

En 1898, Kassowitz montra la répartition anarchique des épidémies : alors que Paris, Vienne et de nombreuses villes allemandes voyaient leur mortalité devenir nulle, Trieste, St-Petersbourg la virent augmenter dans des proportions énormes, malgré l'usage du sérum. A Moscou, à Londres, à New-York, pendant le même temps, la mortalité ne variait pas.

En 1910, Bourget estimait inutile la sérothérapie; les pseudo-bons résultats qu'elle donne, devant être attribués, d'après cet auteur à une très grande bénignité de la diphtérie, à cette époque.

En général pourtant, on admet l'efficacité du sérum, mais beaucoup estiment qu'il lui manque quelque chose.

Barbier, en 1898, insistait sur le traitement local qui s'attaque au germe lui-même. En 1902, Wassermann mit au point un sérum antimicrobien, obtenu à partir du lapin. Ritz, en 1906, réclama un sérum antibactérien, estimant que les paralysies diphtériques résistent au sérum antitoxique parce qu'elles sont dues à des poisons bactériens. Rendu, en 1912, continua à demander un traitement causal.

L'augmentation des doses de sérum, nous l'avons vu, est déjà vieille, et, chaque fois, on a crié à la faillite du sérum.

En 1901, Chantemesse écrivait :

« La statistique indique-t-elle une légère augmentation de la mortalité, on en conclue que le sérum a perdu de sa puissance... La cause essentielle de la mortalité diphtérique, est dans le retard que l'on met à pratiquer les injections de sérum. Ce retard n'est pas dû à l'indolence des médecins, mais à la crainte déplorable qu'on leur a inspiré au sujet des dangers du sérum ».

Les associations microbiennes ne sont pas nées au cours de l'épidémie de 1926. Mery, en 1898, étudiait déjà leur rôle. Marfan, en 1901, mit en valeur les dangers qu'elles présentent. En 1908, Szontag montra l'influence aggravante des maladies associées et insista sur la tuberculose latente.

En 1894, Roux écrivit :

« Il peut être utile de condenser, sous un faible volume, l'antitoxine trop diluée, celle du lait par exemple. Mais il nous semble inutile de précipiter celle du sérum, pour la redissoudre ensuite. Pourquoi toutes ces manipulations quand il est si facile d'avoir un sérum, qui sort des vaisseaux, plus actif que toutes les antitoxines prétendues concentrées ? ».

C'est là, le procès des sérums concentrés et purifiés fait bien avant leur entrée dans la pratique.

Toutes les critiques, faites aujourd'hui, l'ont été autrefois : On a vite fait d'incriminer le sérum, en clinique.

Une observation de ce genre est difficile à faire parce que les cas ne sont pas superposables.

Un seul argument peut, d'une épidémie à l'autre, expliquer la différence des actions du sérum, si celui-ci a toujours la même activité : c'est le génie épidémique.

C'est pour cela que laissant de côté celui-ci, nous avons entrepris une étude expérimentale, comparative, dans laquelle, l'élément infectieux ne change pas et, dont on peut éliminer d'autres causes secondes invoquées ci-dessus : associations microbiennes, contagion, retard du traitement, et dans laquelle, au contraire, on peut faire varier les sérums utilisés. D'où, à priori, la possibilité de connaître la valeur comparative expérimentale des divers sérums.

CHAPITRE DEUXIÈME

Les techniques

Afin de réaliser cette étude, nous nous sommes adressés aux cobayes et nous avons, après quelques tâtonnements, mis au point les techniques que nous allons décrire.

Les animaux. — Le nombre d'animaux, que nous avons utilisé, étant assez important, nous avons dû nous adresser à des élevages différents, pour nous faire des envois réguliers, et nous nous sommes procuré le surplus nécessaire de façons diverses.

Pour nous mettre à l'abri d'épidémie, nous avons pris, cependant, diverses mesures : les animaux ont été répartis dans trois pièces, isolées les unes des autres. Dans la première, étaient logés les derniers arrivants. Dès leur livraison, ces animaux étaient épouillés à l'aide d'un liquide spécial, et installés confortablement dans de la paille ou du foin, en séparant les divers élevages. On les laissait quelques jours dans ce local, pour en permettre l'observation.

Cette observation durait quatre ou cinq jours en général. Ce temps passé, on les plaçait dans une salle de réserve où ils restaient jusqu'à leur utilisation. Dans la troisième salle on disposait les animaux en expérience.

Tous ces animaux étaient soignés très régulièrement de la façon suivante : La verdure, qu'on apportait quotidiennement, constituait un premier repas. Après sa livraison, elle était mise à sécher, durant 24 heures, sur des claies,

dans une salle aérée et fraîche et n'était distribuée que le lendemain, vers midi.

Le repas du soir, distribué vers 6 heures, était constitué de son frisé, à la dose d'une poignée par 3 animaux et de betteraves ou de pommes de terre. Le son était réparti dans des écuelles métalliques, qu'on stérilisait tous les jours, afin d'éviter des contagions de cage à cage. Les animaux en réserve étaient soumis à un régime un peu supérieur au régime normal, afin de les mettre dans un état de résistance maxima.

La veille de l'expérience on les pesait à jeun et on les répartissait par poids. Toutes les femelles pleines étaient éliminées et isolées dans une maternité. Dans les salles on entretenait une température aussi constante que possible, hiver comme été. La paille et le foin furent toujours mis en abondance et renouvelés chaque fois qu'il était nécessaire.

Après utilisation, les cages étaient flambées.

Les souches. — Les souches que nous avons expérimentées furent, en dehors de l'AmP8, des souches recueillies à l'hôpital par nous-même, ou en ville, par l'intermédiaire de l'Institut Pasteur.

On les isola aussi rapidement que possible et après les avoir entraînées, par deux ou trois passages, à vivre sur des milieux artificiels, on vérifia leur virulence afin d'éliminer toutes celles qui n'étaient pas très actives. Les cultures furent faites sur du bouillon Martin mis gracieusement à notre disposition par l'Institut Pasteur de Bordeaux, et sur du sérum coagulé de cheval normal : le sérum fut réparti, sous le volume de cinq centimètres cubes, dans des tubes larges et réguliers, étalé et coagulé de façon à obtenir des surfaces utilisables sensiblement égales. Les cultures en bouillon furent obtenues dans des ballons de cinquante centimètres cubes dans lesquels on mit dix centimètres cubes de bouillon.

Notons tout de suite, que nous avons, à la fin de nos expériences, utilisé à peu près exclusivement les cultures sur

sérum coagulé qui donnent des résultats plus constants et sont plus virulentes.

Après vérification de la pureté des milieux de culture, on les sema largement et régulièrement. On les porta à l'étuve durant 24 heures. Avant l'utilisation, la pureté de la culture fut vérifiée extemporanément par un étalement sur lame.

Avant d'entreprendre l'étude comparative des divers sérums, nous avons recherché la virulence de la souche. Pour cela nous avons opéré de la façon suivante :

Le matériel nécessaire se compose d'un nombre suffisant de tubes à essai ou de verres à pied, servant à faire les dilutions, de pipettes graduées, de pots-ban contenant des perles de verre, de petits tubes à essai, courts et larges répartis sur des échelles.

La façon de procéder fut un peu différente pour le bouillon ou le sérum coagulé. Pour le bouillon, on agita le tube de culture de façon à briser le voile et à répartir les germes uniformément. Plusieurs aspirations successives dans la pipette stérile, activaient l'émulsion. On préleva alors un centimètre cube de culture qu'on dilua dans neuf centicubes de bouillon, pour obtenir une dilution au dixième. De cette dilution, un centimètre cube émulsionné dans quatre centicubes, donna une dilution au cinquantième, ou, dans neuf centicubes une dilution au centième. On opéra ainsi jusqu'au terme des dilutions nécessaires.

Pour les cultures sur sérum, dans chaque tube, on introduisit 5 centicubes de sérum physiologique. On racla soigneusement la culture et sur toute la surface du tube. On précipita le tout dans un pot-ban garni de perles de verres. On lava la surface du sérum avec cinq centicubes d'eau physiologique qu'on introduisit à nouveau dans le pot-ban. On agita longuement pour obtenir une émulsion parfaite. C'est de cette émulsion qu'on partit pour faire les dilutions et on procéda comme pour le bouillon.

Il est à noter que nos cultures n'avaient jamais plus

de 24 heures d'étuve, afin d'éviter autant que possible la production de toxine.

Dans les recherches originelles de Roux sur l'activité de son sérum, cet auteur inoculait la dose d'émulsion microbienne qu'il jugeait bon d'employer sous le volume que comportait le taux de sa dilution. Ramon montra qu'il était préférable dans une étude comparative sur ce qu'il appelle le pouvoir pathogène essentiel d'une souche d'inoculer les doses infectantes toujours sous le même volume, par exemple 3 centicubes et d'utiliser de préférence du bouillon pour ramener la dose infectante à ce volume. Le bouillon en effet permet au bacille de cultiver sous la peau beaucoup mieux que ne le fait le sérum physiologique; et on peut de cette façon observer les effets maxima que peuvent produire une quantité déterminée de bacilles provenant d'une souche donnée.

Nous avons utilisé la technique préconisée par Ramon, sauf dans quelques expériences que nous relaterons ultérieurement en temps voulu.

L'inoculation fut faite sous la peau du flan droit ou gauche, mais toujours du même côté pour un même groupe d'expérience, ce qui facilitait la lecture ultérieure des es-carres, et du côté opposée à l'injection de sérum.

Etude du pouvoir curatif du sérum. — Les injections de sérums furent faites de façon différente suivant qu'on voulut étudier le pouvoir curatif ou préventif de ce sérum.

Dans l'étude du pouvoir curatif les inoculations furent faites les premières vers huit heures du matin. Trois heures après, on commençait les injections de sérum. On préparait le sérum à étudier, en le diluant, pour faciliter le calcul de la quantité à injecter représentant cinq ou sept ou dix unités antitoxiques.

Pour le sérum du commerce, nous avons tenu compte du titre porté sur l'étiquette. Le sérum obtenu à l'Institut Pasteur de Bordeaux a été dosé par la méthode de floculation en présence d'une toxine titrée. Le sérum fut dilué au

dixième dans du sérum physiologique et pour l'injection on utilisa la seringue à insuliné Leo, graduée en vingtième de centimètres cube.

Nous avons dit que les injections de sérum commençaient trois heures après l'inoculation pour un premier groupe d'animaux; pour un deuxième groupe elles eurent lieu six heures après; pour un troisième groupe, neuf heures après; enfin pour un dernier groupe, douze heures après. L'expérience, commencée à huit heures, se terminait à vingt heures.

Dès le lendemain matin, on exerçait une surveillance constante des cages. Cette surveillance était poursuivie les jours suivants. L'état de chaque animal était noté à chaque visite et les morts calculées à dater de l'heure d'inoculation. Plus tard on surveilla l'apparition des escarres qu'on nota soigneusement et régulièrement.

Etude du pouvoir préventif. — Pour l'étude du pouvoir préventif on procéda différemment, car l'injection de sérum précédait l'inoculation, de douze heures: ce sont les conditions dans lesquelles se plaçait Roux en 1894.

De plus la dose de sérum ne se calculait pas toujours en unités antitoxiques mais, pour imiter cet auteur, en fonction du poids de l'animal et on injecta une dose uniforme de sérum, égale au cinquante millième du poids du cobaye.

Le sérum étant fait à huit heures du matin, c'est à vingt heures qu'on inoculait les animaux suivant la technique décrite plus haut. Leur surveillance fut faite avec tout le soin nécessaire, dans les conditions que nous avons dites.

Dans chaque série d'expérience et pour chaque souche, on utilisa des animaux témoins de même poids et inoculés avec les mêmes doses de sérum.

CHAPITRE TROISIÈME

Recherches sur le pouvoir de préservation du sérum antidiphthérique préparé par l'anatoxine vis-à-vis de l'infection diphthérique expérimentale.

Comme nous avons essayé de le montrer dans un chapitre précédent, la question de l'efficacité du sérum, préparé par l'anatoxine, a été très discutée dans ces derniers temps, et l'on n'a pas manqué d'affirmer que les résultats acquis actuellement sont inférieurs à ceux qu'on obtenait dans les premiers temps de la sérothérapie.

De ses recherches effectuées sur l'activité du sérum antidiphthérique préparé par l'anatoxine, vis-à-vis de l'intoxication diphthérique expérimentale et publiées à la Société de Biologie en 1931, Ramon put conclure cependant que ses résultats furent :

rigoureusement identiques à ceux obtenus il y a 37 ans par Roux et Martin, alors qu'ils cherchaient à baser sur l'expérimentation les principes de la sérothérapie spécifique.

Nous avons repris la question en ce qui concerne non plus l'intoxication mais l'infection diphthérique expérimentale. Nous avons isolé à cet égard, et étudié 22 souches de bacilles diphthériques. Ces souches ont été prélevées dans la gorge d'enfants diphthériques soignés à l'hôpital des enfants ou en ville.

Nos résultats ont déjà été rapportés à la société de Biologie de Bordeaux le 9 décembre 1931.

Nous avons utilisé des animaux neufs de 250 grammes environ, animaux en bon état et soignés comme il a été dit.

Ils ont reçu un cinquante-millième de leur poids de sérum de l'Institut Pasteur de Paris, titrant 500 unités-antitoxiques au centimètre cube.

Douze heures après, on leur a inoculé des doses variables de culture sur bouillon Martin, ou sur sérum coagulé normal. Dans ce dernier cas la culture fut raclée et emulsionnée dans 10 centicubes de sérum physiologique pour 1 tube de sérum. Pour chaque souche on utilisa plusieurs doses variant de 1 centicube à 0cc5, 0cc1, 0cc01, 0cc002 et 0cc001.

Ces doses furent inoculées sous le volume de trois centimètres-cubes de bouillon, suivant la technique décrite par Ramon.

Toutes les souches furent étudiées parallèlement au point de vue du « pouvoir pathogène expérimental » sur des animaux témoins.

Roux écrivait en 1894 :

Le sérum recueilli a un pouvoir préventif supérieur au cinquante-millième, c'est-à-dire qu'un cobaye résiste à l'inoculation de $\frac{1}{2}$ centimètre cube de culture diphtérique récente et très virulente si on lui injecte douze heures avant une quantité de sérum égale à la $\frac{1}{50.000^e}$ partie de son poids.

Plus loin il ajoute :

Notre sérum injecté aux cobayes douze heures avant l'inoculation sous-cutanée de culture récente, mortelle en moins de trente heures, les préserve toujours à la dose de $\frac{1}{50.000^e}$ de leur poids. Ils n'ont même pas d'œdème prononcé. Une dose de $\frac{1}{100.000^e}$ leur procure une survie de six à quinze jours et plus.

Plus loin encore :

Après l'inoculation de bacilles diphtériques, l'intervention est encore efficace à un moment où elle ne réussit plus si on injecte la toxine.

Nous reproduisons dans le tableau 1 le résultat global de nos expériences. Ce tableau comprend à la fois l'étude du pouvoir pathogène essentiel et l'étude de l'efficacité du sérum.

Animaux non traités préventivement
par le sérum A. D.

Jouau.....	1 cc.	1/2 cc.	1/10 cc.	1/100cc.	1/500cc.	1/1000 cc.
Jouar.....	25 hs.	26 hs.	24 hs.	36 hs.	60 hs.	48 hs.
And.....			24 hs.	36 hs.	144 hs.	60 hs.
Boul.....	18 hs.	24 hs.	36 hs.	36 hs.	36 hs.	escarre
Courb.....	36 hs.	48 hs.	36 hs.	216 hs.	survie	survie
Lesb.....	24 hs.	28 hs.		48 hs.	84 hs.	24 hs.
Cres.....	18 hs.	24 hs.	74 hs.	36 jours	96 hs.	escarre
Vaud.....	24 hs.	18 hs.	48 hs.	escarre	survie	survie
Lepi.....	25 hs.	25 hs.	survie	168 hs.	survie	survie
Tan.....	36 hs.	24 hs.	24 hs.	28 hs.	144 hs.	74 hs.
Cam.....	25 hs.	26 hs.	24 hs.	48 hs.	survie	survie
Mie.....	27 hs.	27 hs.	30 hs.	72 hs.	survie	survie
Pin.....	34 hs.	96 hs.	29 hs.	48 hs.	144 hs.	72 hs.
Guil. J.....	26 hs.	26 hs.	26 hs.	168 hs.	survie	survie
Guil. A.....	25 hs.	26 hs.	26 hs.	144 hs.	192 hs.	120 hs.
Bast fils.....	18 hs.	36 hs.	144 hs.	168 hs.	144 hs.	survie
Bast. mère.....	22 hs.	20 hs.	36 hs.	96 hs.	48 hs.	48 hs.
Del.....	24 hs.		24 hs.	45 jours	120 hs.	24 hs.
Ahad.....	25 hs.	28 hs.	24 hs.	36 hs.	36 hs.	36 hs.
Merc.....			24 hs.	36 hs.	36 hs.	36 hs.
Am P 8.....	30 hs.	72 hs.	72 hs.	survie	survie	survie
	48 hs.	48 hs.	72 hs.	survie	survie	survie

Animaux traités préventivement
par le sérum A. D.

1 cc.	1/2 cc.	1/10 cc.	1/100 cc.
48 hs.	60 hs.	84 hs.	escarre
48 hs.	26 hs.	escarre	
48 hs.	216 hs.	72 hs.	96 hs.
survie	survie	survie	survie
96 hs.	escarre	survie	survie
survie	survie	survie	survie
96 hs.	escarre	survie	survie
survie	survie	survie	survie
escarre	120 hs.	48 hs.	
survie	escarre	survie	survie
survie	survie	survie	survie
48 hs.	survie	survie	survie
24 hs.	survie	survie	survie
survie	escarre	48 hs.	survie
36 hs.	48 hs.	360 hs.	escarre
	24 hs.	76 hs.	
	72 hs.	escarre	
	192 hs.	168 hs.	
	24 hs.		
survie	survie	survie	survie
survie	escarre	survie	survie

TABLEAU I. — Action préventive du sérum antidiphthérique de Paris injecté à la dose de 1/50000^{me} du poids du cobaye, 12 heures avant l'infection expérimentale (les délais inscrits sur ce tableau correspondent aux temps de survie).

Si nous reportons sur un autre tableau (tableau 2) qui les résume, les résultats obtenus avec la dose minima mortelle en moins de 30 heures, nous constatons que pour 8 souches, savoir : Jouan,

Jouar.

An.

Lépi.

Quill. J.

Quill. A.

Bast. fils

Del.

le pouvoir préventif s'est montré peu marqué puisque les animaux sont morts dans des délais souvent minimes.

Pour 3 souches : Cour.

Cres.

Bast. mère

le sérum n'a pas évité l'infection diphtérique qui s'est manifestée par de grosses escarres.

Enfin pour 10 souches : Boul.

Les.

Van.

Tan.

Cam.

Miel.

Pin.

Dup.

Merc.

Aba.

le sérum a parfaitement protégé les animaux.

En ce qui concerne la culture d'Am P.8 que nous avons utilisée la dose de 1/2 centimètre cube a tué le témoin en 48 heures. A cette dose l'animal qui a reçu du sérum a survécu en présentant une escarre.

Quelles que soient les précautions dont on s'entoure pour mener de telles expériences à bien et éviter les causes

d'erreur secondaires, on ne peut empêcher, qu'en diverses circonstances, les résultats ne présentent pas la rigueur de logique à laquelle on était en droit de s'attendre. Ainsi, il arrive qu'on voit mourir un animal inoculé avec un dixième de centimètre cube d'une souche donnée plus tôt qu'un autre

	Dose minima mortelle en moins de 30 heures en centicube	Effet préventif du sérum injecté à la dose de 1/50.000 ^{me} du poids du cobaye 12 heures avant l'inoculation de la dose minima mortelle
Jouau.....	1/10	mort en 84 heures
Jouar.....	1/10	escarre — mort en 22 jours
And.....	1/2	mort en 216 heures
Comb.....	1/2	survie avec escarre
Lesb.....	1/2	survie
Cres.....	1/2	survie avec escarre
Vaud.....	1/2	survie
Lepin.....	1/10	mort en 48 heures
Tan.....	1/10	survie
Cam.....	1/10	survie
Miel.....	1/10	survie
Pin.....	1/10	survie
Guil. J.	1/10	mort en 48 heures
Guil. A.	1	mort en 48 heures
Bast. fils	1/2	mort en 24 heures
Bast. mère	1/10	survie avec escarre
Merc.....	1	survie
Del.....	1/10	mort en 148 heures
Abad.....	1/10	survie
Boul.....	1 cc.	survie
Dup.....	1 cc.	survie

TABLEAU 2. — Effet préventif du sérum antidiphthérique de Paris à 500 UA. injecté à la dose de 1/50.000^{me} du poids du corps à des cobayes inoculés 12 heures après avec une dose minima mortelle de 30 heures de souches diverses.

animal de même poids, de même âge, mis par ailleurs dans des conditions analogues, mais inoculé avec 1/2 centimètre cube par exemple. Ces irrégularités, qu'il est possible de mesurer mais non de supprimer, quand on étudie le pouvoir pathogène expérimental d'une souche déterminée, sont

encore plus fréquentes quand on étudie le pouvoir préventif du sérum antidiphtérique contre ce pouvoir pathogène. C'est que chaque organisme utilise à sa façon l'antitoxine qu'on lui fournit, ce qui prouve que « l'immunité dite passive n'est pas si passive que son nom l'indique ».

Ces réserves étant faites, il n'en reste pas moins que, dans l'ensemble il se dégage des résultats précédemment exposés, cette conclusion que le sérum antidiphtérique, à la dose du cinquante-millième du poids du corps du cobaye ne préserve pas contre une dose minima mortelle en moins de 30 heures de bacilles diphtériques, avec la même régularité que ne le faisait, d'après Roux, le sérum que fabriquait cet auteur en 1894.

Ramon et Debré ne tardèrent pas cependant à critiquer cette conclusion et dans les comptes-rendus de la Société de Biologie de 1933 (Tome CIX - N° 8 - page 597) ils écrivirent :

Si l'effet thérapeutique du sérum antidiphtérique, vis-à-vis de l'infection expérimentale est, d'une part, en rapport avec sa teneur en antitoxine, si, d'autre part, cet effet est subordonné au moment de l'intervention, il dépend aussi du degré de l'infection artificiellement produite ou, autrement dit, de l'importance de l'action pathogène exercée sur l'animal par la dose infectante choisie.

Jusqu'à ces dernières années, on provoquait l'infection diphtérique en injectant par exemple, aux animaux d'expérience $1/2$ ou $1/3$ de centicube d'une culture en milieu liquide âgée de 24 heures ou encore, d'après Cruveilhier, une quantité de germes correspondant à $1/4$ de tube de culture sur gélose, vieille de 24 heures. En opérant ainsi on réalise en réalité, une intoxication brutale. C'est la masse des germes injectés et peut-être aussi, pour une part, le poison diphtérique déjà produit « in vitro », qui tue le cobaye. Les bacilles diphtériques, inoculés dans ces conditions ne trouvent guère sous la peau de l'animal, les substances propres à leur végétation et, si au lieu de 5 centicubes de culture ou de $1/4$ de tube on injecte au cobaye des quantités plus faibles : un dixième, un trentième,

me de centimètre cube par exemple, on arrive difficilement à les tuer.

Or, pour le genre d'essai qui nous occupe ici, nous avons établi une technique qui permet de faire rendre le maximum aux différentes qualités pathogènes du bacille diphtérique et qui permet en outre de se rapprocher, autant que possible, des conditions de la maladie chez l'homme. Grâce à cette technique, on augmente considérablement l'action pathogène de la dose infectante. Ainsi un germe diphtérique qui, avec la technique ancienne, tue le cobaye à la dose de 5 centicubes de culture ou 1/4 de tube, est capable, si on utilise la technique dite du « pouvoir pathogène essentiel », d'entraîner la mort de l'animal sur sérum coagulé âgée de 24 heures.

C'est cette dernière quantité que nous utilisons ordinairement comme dose d'épreuve dans les essais de cet ordre. Elle est suffisante, lorsqu'il s'agit d'un germe à pouvoir pathogène élevé, pour amener la mort d'un cobaye de 250 à 300 grammes en 48 à 50 heures.

Après les explications que nous venons de fournir, on ne sera pas surpris qu'Aubertin et Teyssandier aient abouti dans certaines de leurs expériences sur le pouvoir préventif du sérum anti-diphtérique, tel qu'il est actuellement préparé, à des résultats en apparence inférieurs à ceux obtenus il y a 37 ans, avec le sérum tel qu'il était préparé à cette époque. En effet, quoi qu'en disent Aubertin et Teyssandier, les conditions de leurs expériences diffèrent très notablement de celles qui furent réalisées en 1894, surtout en ce qui concerne les doses d'inoculation et le pouvoir pathogène de ces doses.

Leurs cobayes sont bien injectés préventivement avec la même quantité (un cinquante-millième du poids de l'animal), de sérum qu'autrefois et même avec des quantités deux ou trois fois supérieures, si l'on tient compte de la valeur antitoxique plus forte des sérums actuels, mais par contre ils sont éprouvés au moyen de la technique que nous avons établie, avec des doses de 1 centimètre cube, 0 cc. 5, 0 cc. 1, 0 cc. 01, d'une culture provenant de souches récemment isolées, ces doses étant injectées sous le volume de 3 centicubes de bouillon.

Or, certaines de ces souches, d'après Aubertin et Teyssandier, amènent dans ces conditions, la mort des cobayes témoins à la dilution de 1/500^e ou 1/1000^e de centicube d'une culture de 24 heures.

Il n'est donc pas étonnant que les cobayes, qui ont reçu à titre préventif, une quantité relativement minime de sérum, succombent, lorsqu'on injecte 12 heures après 1 cc. ou 0 cc. 5 de culture, dose qui représente une puissance pathogène considérable. Seuls peuvent résister ceux des animaux qui sont éprouvés avec des doses infectantes beaucoup moindres : 0 cc. 1, 0 cc. 01, ou avec des cultures provenant de souches, la souche Am P8, par exemple, douées d'un pouvoir pathogène très réduit.

Cette critique nous a paru, à priori, sans fondement, car nous avons cherché, comme Roux, le pouvoir de préservation vis-à-vis de la dose minima mortelle en moins de 30 heures, dose établie chez des témoins inoculés exactement de la même façon que les animaux soumis à l'action préventive du sérum. Que la dose minima mortelle en moins de 30 heures puisse être plus petite lorsqu'on l'étudie ainsi, qu'elle ne le serait si on injectait la culture sans addition préalable de bouillon, la chose est très possible. Mais ce que nous avons cherché, tout comme Roux, ce n'est pas à préserver les animaux contre une quantité définie de microbes, mais seulement contre une valeur pathogène prise comme étalon et dont l'action est de faire périr les animaux en moins de 30 heures.

Au demeurant nous avons refait d'autres expériences en utilisant exactement cette fois la technique de Roux.

Nous avons ainsi étudié 4 souches d'une part et l'Am P8 d'autre part;

Nous avons utilisé les cultures de 24 heures sur sérum coagulé; nous avons râclé la culture et nous l'avons émulsionnée dans 10 centi-cubes de sérum physiologique, puis nous avons inoculé cette émulsion aux doses de 0cc 1, 0cc 02, 0cc 01, 0cc 005, en faisant des émulsions nécessaires dans de l'eau salée. Les animaux ont reçu, 12 heures avant l'ino-

culation, un cinquante-millième de leur poids de sérum de Paris, à 500 unités antitoxiques au centimètre cube.

Nous donnons dans le tableau ci-joint N° 3, le résultat total de notre expérience.

Si nous reportons les résultats obtenus avec la dose minima mortelle sur un tableau résumé (n° 4) nous constatons que tous les animaux ayant reçu préventivement du sérum, sont morts de diphtérie confirmée.

Pour l'Am. P8 nous voyons que la virulence est très faible puisqu'il faut 29 jours avec un demi centimètre cube et 9 jours avec un dixième de centimètre cube, pour tuer les animaux témoins (Tab. n° 5.)

A la dose de $\frac{1}{2}$ centi-cube les deux animaux ayant reçu une dose préventive de sérum présentent tous les deux une escarre.

A la dose de $\frac{1}{10}$ de centi-cube ils restent indemnes.

Nous croyons donc pouvoir conclure que dans nos recherches sur le pouvoir préventif exercé par le sérum antidiphtérique préparé par l'anatoxine, vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale, nous n'avons pu obtenir des résultats du même ordre de grandeur que ceux qu'obtint Roux en 1894 avec le sérum qu'il préparait alors.

La chose est d'autant plus surprenante que le titre antitoxique du sérum actuel est beaucoup plus important que celui que pouvait avoir le sérum au début de la sérothérapie.

Il s'agit de savoir si ces différences peuvent s'expliquer par les changements qui ont été apportés depuis à la préparation des sérums.

	Doses	Cobayes témoins	Cobayes ayant reçu 12 heures avant leur infection 1/50.000 ^{me} de leur poids de sérum
Souche N° 1	1 — 10 de cc	mort en 20 heures	mort en 148 heures
	1 — 50 de cc.	mort en 264 heures	mort en 480 heures
	1 — 100 de cc.	mort en 57 heures	survie avec escarre
	1 — 200 de cc.	survie avec escarre	survie
	1 — 10	mort en 20 heures	mort en 24 heures
	1 — 50	mort en 24 heures	mort en 74 heures
	1 — 100	mort en 50 heures	mort en 440 heures
Souche N° 2	1 — 200	mort en 29 heures	survie
	1 — 10	mort en 26 heures	mort en 33 heures
	1 — 50	mort en 21 heures	mort en 96 heures
	1 — 100	mort en 28 heures	mort en 268 heures
	1 — 200	mort en 32 heures	survie avec escarre
	1 — 10	mort en 24 heures	mort en 268 heures
	1 — 50	mort en 32 heures	survie avec escarre
Souche N° 3	1 — 100	survie avec escarre	survie avec escarre
	1 — 200	survie avec escarre	survie
	1 — 10	mort en 24 heures	mort en 268 heures
	1 — 50	mort en 32 heures	survie avec escarre
	1 — 100	survie avec escarre	survie avec escarre
	1 — 200	survie avec escarre	survie
	1 — 10	mort en 24 heures	mort en 268 heures
Souche N° 4	1 — 50	mort en 32 heures	survie avec escarre
	1 — 100	survie avec escarre	survie avec escarre
	1 — 200	survie avec escarre	survie

TABLEAU 3. — Préservation des cobayes inoculés de diphtérie par la méthode imaginée par Roux en 1894.

	Dose M.M. en 30 heures en centicube	Cobayes témoins	Cobayes préservés par 1/50.000 de leur poids de sérum de Paris à 500 U.A. au cc.
Souche N° 1	$\frac{1}{10}$	mort en 20 heures	mort en 148 heures
Souche N° 2	$\frac{1}{50}$	mort en 24 heures	mort en 74 heures
Souche N° 3	$\frac{1}{100}$	mort en 28 heures	mort en 268 heures
Souche N° 4	$\frac{1}{10}$	mort en 24 heures	mort en 268 heures

TABLEAU 4. — Préservation de cobayes inoculés de diphtérie par la méthode imaginée par Roux en 1894.

	Cobayes témoins	Cobayes préservés par 1/50.000 ^{me} de leur poids de sérum A.D. de Paris à 500 U.A. au centicube	
$\frac{1}{2}$ cc.	mort en 29 jours	survie avec escarre	survie avec escarre
$\frac{1}{10}$ cc.	mort en 9 jours	survie	survie

TABLEAU 5. — Préservation de cobayes inoculés avec l'Am P 8 par la méthode imaginée par Roux en 1894.

CHAPITRE QUATRIÈME

Etude comparative du pouvoir préventif exercé par le sérum préparé par la toxine et de celui qu'exerce le sérum préparé par l'anatoxine vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale chez le cobaye.

La communication faite par Minet le 13 décembre 1930 dans le « Progrès Médical » et que nous avons déjà signalée, méritait attention. Cet auteur publia en effet, l'observation d'un interne des hôpitaux de Lille : Bécuwe, qui contracta en service une diphtérie grave, si grave que malgré des doses énormes de sérum antidiphtérique (un litre environ et en tout) de l'Institut Pasteur de Paris, il succomba à l'infection.

Minet affirmait que si le malheureux avait été soigné avec du sérum de l'Institut Pasteur de Bruxelles, il aurait survécu. Pour appuyer cette opinion, il publia une statistique des résultats qu'il a obtenu de 1929 à 1930 à l'aide des deux sérums français ou belge : Du mois de novembre 1929, au mois de mars 1930, il utilisa exclusivement le sérum de l'Institut Pasteur de Paris, titrant 500 unités antitoxiques au centimètre cube, dans 51 cas de diphtérie.

Il injecta une dose moyenne de 400 centicubes par malade. La mortalité atteignit 20 %.

Du 21 mars 1930 au mois de mai 1930, il traita 23 cas avec le sérum de l'Institut Pasteur de Bruxelles, titrant aussi 500 unités antitoxiques au centicubes, et la mortalité tomba à 5 pour cent.

Il y avait là des faits troublants et de tels résultats furent attribués à une inégale valeur thérapeutique des sérums, due à la différence de leur préparation. Celui de Paris est obtenu comme nous l'avons dit, en partant de l'anatoxine.

Celui de Bruxelles est obtenu uniquement avec de la toxine non filtrée ou plutôt, filtrée grossièrement sur papier.

Cependant, Roux commentant l'observation du malheureux Bécuwe dans un numéro du « Progrès Médical », montra le retard qu'on mit à utiliser le sérum dans ce cas, retard imputable uniquement au malade qui, redoutant les accidents sérothérapiques, refusa jusqu'à l'extrême limite les injections de sérum.

Roux conclut qu'aucune médication n'aurait pu venir à bout de l'infection, à la date où elle fut attaquée.

Porez, en outre, à la Société Médicale du Nord, en juin 1931, montra que sérum belge et sérum français se valent et que tout revient à soigner précocement les malades.

Les observations cliniques comparatives permettant cependant de se faire difficilement une opinion précise, parce que les cas ne se superposent pas, nous avons cherché à étudier parallèlement l'efficacité des sérums belges et français sur des animaux soumis aux mêmes infections expérimentales. Nous nous proposons en même temps de voir si les sérums actuellement préparés par la toxine avaient, vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale un pouvoir de préservation analogue à celui que Roux attribua aux sérums qu'il préparait en 1894.

Nous avons utilisé ainsi, des sérums belges et français, titrant les uns et les autres 500 unités antitoxiques au centimètre cube.

Nous avons suivi la technique décrite précédemment.

Les animaux de poids égaux reçurent le matin, à 8 heures, un cinquante-millième de leur poids de sérum, puis douze heures après, il furent inoculés avec une culture de 24 heures, faite sur bouillon Martin ou sur sérum coagulé. Pour chaque souche nous avons injecté des doses progressive-

ment croissantes de façon à étudier l'efficacité de la prévention sérique en fonction de la gravité de l'infection, mais chaque dose fut injectée sous le volume uniforme de 3 centimètres cubes de bouillon.

La première expérience a été faite en décembre 1930. Elle a permis d'utiliser 5 souches, récemment isolées, dont une, particulièrement virulente : Bast fils, tuant le cobaye en 48 heures au millième, suivant la technique dite du pouvoir pathogène essentiel.

Le tableau 6 résume cette expérience.

Nous avons utilisé 18 animaux pour chaque sérum. Le nombre d'animaux ayant présenté des accidents diphtériques a été de 3 pour le sérum belge et de 7 pour le sérum de Paris. Sur ces cobayes, 3 sont morts pour le sérum belge, 6 sont morts pour le sérum de Paris.

La mortalité pour 100 a été, pour le sérum belge, de 16,6 et pour celui de Paris, de 38,5.

Une deuxième série d'expérience a été faite le 27 novembre 1931. Elle se trouve résumée par le tableau 7. Les cultures de 24 heures ont été faites sur bouillon Martin.

Nous avons utilisé 37 animaux pour chaque sérum : 20 animaux pour le sérum belge et 15 pour le sérum de Paris, ont présenté des accidents diphtériques.

13 animaux sont morts dans la série du sérum belge.

12 animaux sont morts dans la série du sérum de Paris, soit une mortalité de 35,1 pour cent pour le premier et de 32,4 pour cent pour le second.

Une troisième série d'expérience faite toujours dans les mêmes conditions et résumée dans le tableau N° 8, a donné les résultats suivants :

On a utilisé 26 animaux de part et d'autre ; 16 animaux de part et d'autre, ont présenté des accidents diphtériques. Sur ces 16 animaux, 11 sont morts dans la série du sérum

	Dose de culture en cc.	Sérum de Paris	Sérum de Bruxelles
Sous. 228	1		
	2	24 heures	168 heures
	1		
	10	72 heures	survie
	1	survie	survie
	100		
Sous. 229	1	survie	survie
	1000		
	1		
	2	72 heures	336 heures
	1	escarre	survie
	10		
Sous. 230	1	survie	survie
	100		
	1	survie	survie
	1000		
	1		
	2	24 heures	216 heures
Sous. 231	1		
	2		
	1	survie	survie
	10		
	1	survie	survie
	100		
Sous. 232	1	survie	survie
	2		
	1		
	10	survie	survie
	1		
	100	survie	survie
Sous. 233	1		
	2	192 heures	survie
	1		
	10	168 heures	survie
	1		
	100	survie	survie
Sous. 234	1		
	2		
	1		
	10		
	1	survie	survie
	100		
Sous. 235	1	survie	survie
	1000		

Remarque. — Les doses de culture et les temps de survie indiqués dans ce tableau sont des moyennes expérimentales. (Les délais indiqués dans ce tableau indiquent les temps de survie).

	Dose de culture en centicube	Sérum de Paris	Sérum de Bruxelles
Lep.	1 cc.	survie avec escarre	survie
	1/2	mort en 5 jours	survie
	1/10	mort en 48 hs.	mort en 36 hs.
	1/100	survie	survie
	1/1000	mort en 48 hs.	survie avec escarre
Pin.	1	mort en 24 hs.	mort en 216 hs.
	1/2	survie	survie
	1/10	survie	mort en 312 hs.
	1/100	survie	survie
Van.	1	survie	mort en 72 hs.
	1/2	mort en 500 hs.	survie avec escarre
Camp.	1	survie	survie avec escarre
	1/2	survie	mort en 192 hs.
	1/10	survie	survie avec escarre
	1/100	survie	survie
Am P 8	1	survie	mort en 168 hs.
	1/2	survie avec escarre	survie
	1/10	survie	survie avec escarre
Miel	1	mort en 48 hs.	mort en 240 hs.
	1/2	survie	survie avec escarre
	1/10	mort en 24 hs.	survie
	1/100	survie	survie
Dup.	1	survie	mort en 96 hs.
	1/2	mort en 72 hs.	survie
	1/10	survie	survie avec escarre
	1/100	survie	survie
	1/500	mort en 432 hs.	survie
Guil. Y	1	survie	mort en 480 hs.
	1/2	survie	mort en 120 hs.
	1/10	mort en 48 hs.	survie
	1/100	survie	mort en 48 hs.
	1/1000	survie	survie
Guil. A.	1	mort en 48 hs.	mort en 120 hs.
	1/2	mort en 264 hs.	mort en 168 hs.
	1/10	mort en 360 hs.	mort en 120 hs.
	1/100	survie avec escarre	survie
	1/1000	survie	survie

TABLEAU 7. — Etude comparative du pouvoir préventif expérimental des sérums bruxellois et parisiens (2^{me} expérience).

belge et 12 dans celle du sérum de Paris, soit une mortalité de 42,3 pour cent pour le sérum belge et de 46,1 pour cent pour le sérum de Paris.

	Doses de culture	Sérum de Paris	Sérum de Bruxelles
Jouan...	1 cc.	mort en 40 hs.	mort en 40 hs.
	1/2	mort en 70 hs.	survie avec escarre
	1/10	mort en 80 hs.	mort en 336 hs.
	1/100	survie avec escarre	mort en 436 hs.
Jouar...	1	mort en 40 hs.	mort en 40 hs.
	1/2	mort en 30 hs.	survie avec escarre
	1/10	mort en 528 hs.	mort en 264 hs.
	1/100	mort en 144 hs.	survie avec escarre
And...	1	mort en 40 hs.	mort en 30 hs.
	1/2	mort en 216 hs.	mort en 70 hs.
	1/10	mort en 70 hs.	mort en 120 hs.
	1/100	mort en 96 hs.	survie
Boul...	1	survie	mort en 264 hs.
	1/2	survie	survie
	1/10	survie	mort en 336 hs.
Courb...	1	mort en 96 hs.	mort en 40 hs.
	1/2	survie avec escarre	mort en 480 hs.
	1/10	survie	survie
	1/100	survie	survie
Lesb...	1	survie	mort en 192 hs.
	1/2	survie	mort en 288 hs.
	1/10	survie	survie avec escarre
	1/100	survie	survie
Bris...	1	mort en 96 hs.	mort en 240 hs.
	1/2	survie avec escarre	survie avec escarre
	1/10	survie avec escarre	survie

TABLEAU 8. — Etude comparative du pouvoir préventif expérimental des sérums bruxellois et parisien (3^{me} expérience).

Si nous totalisons tous nos résultats dans le tableau ci-dessous nous obtenons les chiffres suivants :

Sérum :	Belge	Parisien
Nombre d'animaux	81	81
Accidents diphtériques	39	38
Morts	27	30
Pourcentage de mort	31	39

On voit que les différences sont peu sensibles entre le pouvoir préventif exercé de manière absolue, contre l'infection diphtérique expérimentale par le sérum belge et celui exercé par le sérum de Paris. Il existe cependant un phénomène assez curieux qui semble indiquer que la valeur préventive de ces deux sérums n'est pas tout à fait la même. En effet, tandis que du côté du sérum de Paris, la mortalité était très élevée dans les premiers jours et diminuait au fur et à mesure qu'on s'éloignait du jour de l'expérience, on vit au contraire la mortalité du côté du sérum belge être faible au début pour augmenter progressivement à partir d'un certain délai.

Ainsi dans la première expérience, au troisième jour, pour le sérum belge, il n'y avait pas de morts, alors qu'il y en avait 4 pour le sérum de Paris. Au sixième jour les résultats furent inchangés et le dernier cobaye de la série du sérum de Paris succomba au huitième jour alors que le premier cobaye du côté belge succomba au septième jour.

Pour la deuxième série, défavorable au sérum belge cependant, nous voyons au troisième jour 8 morts du côté du sérum parisien contre 3 morts du côté belge. Au sixième jour : 8 morts du côté du sérum parisien contre 6 morts du côté belge.

Enfin pour la troisième expérience au troisième jour, dans la série du sérum de Paris, il y avait 6 morts ; dans celle du sérum belge : 5 morts.

Au 6^e jour le lot du sérum de Paris comptait 10 morts et celui du sérum belge restait à 5.

Au total nous constatons pour les 3 séries qu'il y avait :

- 1.) au 3^e jour : pour le sérum de Paris : 18 morts.
pour le sérum belge : 8 morts.
- 2.) au 6^e jour : pour le sérum de Paris : 22 morts.
pour le sérum belge : 14 morts.

On peut donc conclure de ces recherches que le sérum préparé par la toxine ne préserve pas mieux, en valeur absolue, contre l'infection diphtérique expérimentale que le sérum préparé à l'anatoxine, mais il semble assurer un retard plus grand dans l'apparition des accidents infectieux.

CHAPITRE CINQUIÈME

De l'influence de la richesse en unités antitoxiques du sérum antidiphtérique sur la valeur de la préservation exercée par ce sérum contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées.

Ehrlich ayant proposé de baser la titration des sérums antidiphtériques sur la neutralisation in vitro de la toxine par l'antitoxine, Roux, au Congrès d'hygiène de 1900, à Paris, ne manqua pas de faire remarquer, en s'appuyant sur les recherches de Momont et celles de Danysz qu'il n'y avait pas un parallélisme exact entre le titre antitoxique des sérums et leur pouvoir préventif et curatif vis-à-vis de l'intoxication et de l'infection diphtériques expérimentales. Mais cette opinion ne prévalut pas, et on ne s'attacha plus guère par la suite, qu'à accroître la valeur antitoxique des sérums. Nous avons montré cependant que, malgré le titre élevé des sérums dont nous disposons aujourd'hui, leur pouvoir de préservation contre l'infection diphtérique expérimentale n'a pas augmenté, au contraire, comparativement à ce qu'il était en 1894.

Nous avons pensé dans ces conditions qu'il n'était pas sans intérêt de reprendre cette question soulevée par Roux, en utilisant rigoureusement la même technique que pour l'étude précédente. Ainsi, dans une première série, nous avons étudié comparativement les effets protecteurs vis-à-vis du pouvoir pathogène essentiel de souches fraîchement isolées, de deux sérums préparés tous les deux par l'anatoxine

et titrant l'un 150 unités antitoxiques au centicube (provenant de l'Institut Pasteur de Bordeaux) et l'autre 500 unités (sérum concentré de l'Institut Pasteur de Paris). Les animaux de même poids, reçurent le cinquante millième de leurs poids de sérum et 12 heures après, sous le volume de 3 centicubes de bouillon, 0cc 5, 0cc 1, 0cc 01 et 0cc 001 d'une culture en bouillon Martin de 24 heures.

Les résultats dont on trouvera le détail dans le tableau 9 montrent clairement la supériorité du sérum titrant 500 unités au centicube. En effet on trouve 7 morts sur 20 animaux, soit une mortalité de 35 pour cent, dans la série du sérum titrant 500 unités et 14 morts sur 20 dans la série du sérum titrant 150 unités soit 70 pour cent de mortalité.

	Dose de culture de 24 heures en cc.	Sérum de Bordeaux à 150 UA au cc.	Sérum de Paris à 500 UA au cc.
Bast. fils...	1/2 cc.	mort en 24 hs.	mort en 24 hs.
	1/10	mort en 48 hs.	mort en 72 hs.
	1/100	mort en 192 hs.	survie
	1/1000	mort en 312 hs.	survie
Bast. mère	1/2 cc.	mort en 24 hs.	mort en 72 hs.
	1/10	mort en 48 hs.	survie
	1/100	mort en 192 hs.	survie
	1/1000	mort en 312 hs.	survie
Abad.....	1/2 cc.	mort en 24 hs.	mort en 24 hs.
	1/10	mort en 336 hs.	survie
	1/100	survie	survie
	1/1000	survie	survie
Mec.....	1/2 cc.	mort en 72 hs.	survie
	1/10	survie	survie
	1/100	survie	survie
	1/1000	survie	survie
Del.....	1/2 cc.	mort en 36 hs.	mort en 192 hs.
	1/10	mort en 24 hs.	mort en 168 hs.
	1/100	mort en 36 hs.	mort en 240 hs.
	1/1000	survie	survie

TABLEAU 9. — Etude comparative du pouvoir préventif, à doses pondérales égales d'un sérum titrant 150 UA au cc. et d'un sérum titrant 500 UA au cc.

Dans une deuxième série, nous avons comparé, dans des conditions identiques deux sérums dont l'un titrait 269 unités au centicube et l'autre 500. Le premier provenait de l'Institut Pasteur de Bordeaux, le second de l'Institut Pasteur de Paris. Cette expérience a porté sur 17 souches de virulence variable et pour chaque souche sur 8 cobayes de même poids, soit 4 cobayes pour chaque sérum qui reçurent ensuite respectivement : 1cc. 0cc 5 0cc 1 et 0cc 01 de culture de 24 heures.

L'ensemble des résultats dont le détail se trouve inscrit au tableau 10 peut se résumer ainsi :

Sérum :	à 269 U A	à 500 U A
Nombre d'animaux	68	68
Cas de diphtéries	44	33
Morts par diphtérie	30	22
Morts par infection secondaire.	4	3
Pourcentage de mort	44,1	32,1

L'avantage est, encore ici, au sérum du titre le plus élevé, mais il est moins notable que précédemment, quoiqu'il y ait eu une différence presque du simple au double dans la dose d'unités antitoxiques injectées.

Dans une troisième série d'expérience, enfin, nous avons augmenté du simple au triple les doses d'unités antitoxiques au-dessus de la dose du cinquante-millième du poids de l'animal prise comme dose moyenne susceptible d'exercer déjà une prévention d'une certaine efficacité. Nous avons employé cette fois-ci le même sérum titrant 500 unités antitoxiques au centimètre cube, c'est-à-dire le sérum concentré de l'Institut Pasteur de Paris; et en avons inoculé à un premier lot de 1/50000 du poids — à un 2^e lot 2 fois cette dose et à un 3^e lot 3 fois cette dose.

Doses de cc. de culture	Sérum titrant 269 UA au centicube				Sérum titrant 500 UA au centicube			
	1 cc.	1/2	1/10	1/100	1 cc.	1/2	1/10	1/100
Jouau.....	surv. avec escarre	survie	mort en 60 hs.	survie	mort en 48 hs.	mort en 96 hs.	mort en 72 hs.	surv. av escarre
Jouar.....	mort en 48 hs.	mort en 48 hs.	surv. avec escarre	surv. avec escarre	mort en 48 hs.	mort en 26 hs.	surv. avec escarre	mort d Br. Pn
And.....	surv. avec escarre	mort en 168 hs.	survie	mort en 72 hs.	mort en 48 hs.	mort en 206 hs.	mort en 72 hs.	mort e 96 hs
Boul.....	mort en 72 hs.	mort de Br. Pn.	survie	survie	survie	survie	survie	survie
Cour.....	mort en 96 hs.	surv. avec escarre	survie	mort en 192 hs.	mort en 96 hs.	surv. avec escarre	survie	survie
Lesb.....	mort en 240 hs.	mort en 72 hs.	mort en 432 hs.	survie	survie	survie	survie	survie
Cres.....	mort en 72 hs.	mort en 96 hs.	mort de Br. Pn.	survie	mort en 96 hs.	surv. avec escarre	surv. avec escarre	survie
Van.....	mort en 48 hs.	survie	survie	survie	survie	mort de Br. Pn.	survie	survie
Lep.....	mort en 24 hs.	mort en 48 hs.	mort en 72 hs.	mort en 48 hs.	surv. avec escarre	mort de Br. Pn.	mort en 48 hs.	survie
Guil. Y.....	mort en 144 hs.	mort en 264 hs.	survie	survie	survie	surv. avec escarre	mort en 48 hs.	survie
Tan.....	surv. avec escarre	mort en 312 hs.	survie	survie	survie	surv. avec escarre	survie	survie
Am P 8.....	survie	surv. avec escarre	survie	survie	survie	surv. avec escarre	survie	survie
Camp.....	surv. avec escarre	mort en 312 hs.	surv. avec escarre	survie	survie	survie	survie	survie
Mie.....	mort en 44 hs.	mort en 48 hs.	survie	survie	mort en 48 hs.	survie	survie	mort en 24 hs.
Pin.....	mort en 44 hs.	mort en 312 hs.	mort en 350 hs.	survie	mort en 24 hs.	survie	survie	survie
Guil. A.....	mort en 36 hs.	mort en 144 hs.	surv. avec escarre	mort en 350 hs.	mort en 36 hs.	mort en 264 hs.	mort en 312 hs.	surv. ave escarre
Dup.....	survie	surv. avec escarre	mort de Br. Pn.	survie	survie	survie	survie	survie

TABLEAU 10. — Etude comparative du pouvoir préventif d'un sérum titrant 269 unités antitoxiques au centi-cube et d'un sérum titrant 500 unités antitoxiques au centi-cube.

Nous avons ainsi expérimenté 3 souches dont deux de virulence moyenne et une de virulence très grande. Dans cette expérience tous les animaux furent rigoureusement de même poids : 400 grammes.

Les résultats sont consignés dans le tableau N° 11.

Souches	Dose de culture de 24 hs en cc.	1 du poids 50.000 du cobaye soit 4 UA	2 du poids 50.000 du cobaye soit 8 UA	3 du poids 50.000 du cobaye soit 12 UA
Lep.....	1	survie avec escarre	survie avec œdème	survie avec œdème
	1	survie	survie avec œdème	survie
	2			
	1	survie	survie	survie
And.....	10			
	1	survie avec escarre	survie avec œdème	survie avec œdème
	1	survie	survie	survie avec œdème
	2			
Guil. A.....	1	survie	survie	survie
	10			
	1	survie mort en 48 hs.	survie avec escarre	survie mort en 48 hs.
	1	mort en 48 hs.	mort en 51 hs.	mort en 72 hs.
	2			
	1	survie avec escarre	mort en 96 hs.	survie avec escarre
	10			

TABLEAU 11. — Etude comparative de l'influence du nombre d'unités antitoxiques sur le pouvoir préventif du sérum de l'Institut Pasteur de Paris titrant 500 UA au centicube.

Il est plus difficile de discerner dans cette dernière expérience l'influence des doses d'unités antitoxiques.

Ainsi en ce qui concerne le pouvoir préventif exercé, vis-à-vis de l'infection expérimentale par des sérums préparés de manière identique par l'anatoxine, le nombre d'unités antitoxiques exerce sans aucun doute une grande influence, mais surtout dans cadre de la posologie minima, au-dessus de laquelle l'augmentation des doses n'amène pas, dans les

résultats, des améliorations proportionnelles. Ces faits sont à rapprocher des remarques faites récemment par de multiples cliniciens, qui tendent à montrer qu'il est inutile d'accroître démesurément les quantités de sérum dans le traitement des diphtéries graves au-dessus de doses moyennes, dont le maximum d'efficacité a été consacré par l'empirisme clinique.

CHAPITRE SIXIÈME

De l'influence de l'avidité du sérum antidiphtérique sur la valeur de préservation exercée par ce sérum contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées.

En 1926, Madsen et Schmidt ont observé que la vitesse de floculation « in vitro » et la vitesse de neutralisation « in vivo » des sérums antidiphtériques provenant d'individus différents, vis-à-vis d'une toxine déterminée sont très variables, mais qu'elles restent à peu près constantes chez un même animal, même si le pouvoir antitoxique de son sérum varie très considérablement au cours de l'immunisation. Cette vitesse de réaction d'un sérum traduit l'avidité de son antitoxine pour la toxine, et les auteurs danois ont montré que le pouvoir curateur du sérum vis-à-vis de l'intoxication diphtérique expérimentale, réalisée par voie veineuse, est d'autant plus fort que cette avidité est plus grande.

Nous nous sommes proposé de rechercher si ce facteur était susceptible d'augmenter le pouvoir préventif d'un sérum antidiphtérique contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées. Nous avons utilisé, à cet égard, deux sérums provenant de deux chevaux différents de l'Institut Pasteur de Bordeaux, d'un titre antitoxique à peu près égal, l'un titrant 242 unités et l'autre 269 unités, mais dont l'un flocculait en 10 heures, l'autre en 5 heures, dans des conditions identiques à 37° et avec une même toxine.

Nous avons ainsi éprouvé 7 souches aux doses respectives de 1 cc, 0 cc 5, 0 cc 1 et 0 cc 01, d'une culture en bouillon

Martin de 24 heures, souches injectées sous la peau, sous le volume uniforme de 3 centi-cubes de ce bouillon.

Les animaux, rigoureusement de même poids pour chaque souche, furent divisés en deux lots, qui reçurent chacun, 12 heures avant l'inoculation de bacilles, le cinquante-millième de leur poids : pour l'un, de sérum floculant le plus rapidement et pour l'autre, de sérum floculant le plus tardivement. Comme on peut le voir dans le tableau N° 12 ci-joint dans les deux séries, les résultats furent à peu près les mêmes.

		Sérum floculant en 10 heures à 37°.	Sérum floculant en 5 heures à 37°.
	1 cc.	mort en 40 hs.	survie avec escarre
Jouau.....	1/2	mort en 40 hs.	mort en 504 hs.
	1/10	mort en 192 hs.	mort en 70 hs.
	1/100	survie	survie
	1	survie	mort en 40 hs.
Jouar.....	1/2	mort en 40 hs.	mort en 40 hs.
	1/10	mort en 96 hs.	survie avec escarre
	1/100	survie avec escarre	survie avec escarre
	1	mort en 40 hs.	survie avec escarre
And.....	1/2	survie avec escarre	mort en 192 hs.
	1/10	mort en 168 hs.	survie
	1/100	mort en 264 hs.	mort en 70 hs.
	1	survie avec escarre	mort en 70 hs.
Boul.....	1/2	survie	mort en 96 hs.
	1/10	survie	survie
	1	mort en 96 hs.	mort en 96 hs.
	1/2	survie avec escarre	survie avec escarre
Cour.....	1/10	survie	survie
	1/100	survie	mort en 192 hs.
	1	mort en 192 hs.	mort en 450 hs.
	1/2	mort en 96 hs.	mort en 70 hs.
Lesb.....	1/10	mort en 216 hs.	mort en 432 hs.
	1/100	survie	survie
	1	mort en 40 hs.	mort en 80 hs.
	1/2	mort en 80 hs.	mort en 120 hs.
Bris.....	1/10	survie	mort en 384 hs.

TABLEAU 12. - Comparaison entre le pouvoir de préservation vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale de deux sérums de titre égal, mais présentant une vitesse de flocution différente.

Si nous résumons nos résultats, nous obtenons le schéma suivant :

	Sérum à 242 U A floculant en 10 h.	Sérum à 269 U A floculant en 5 h.
Nombre d'animaux	28	28
Cas de diphtérie	18	18
Mort par diphtérie	44	13
Taux de mortalité	50 %	46 4 %

Les temps de survie furent comparables.

Nous pouvons donc conclure que la vitesse de floculation n'exerce pas d'effet appréciable sur le pouvoir préventif des sérums contre l'infection diphtérique réalisée par voie sous-cutanée.

CHAPITRE HUITIEME

Etude comparative des pouvoirs de préservation exercés vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale par des sérums purement antitoxiques et par des sérums à la fois antitoxiques et antimicrobiens.

De toutes les critiques faites à la préparation actuelle du sérum antidiphtérique, celle qui paraît, à priori, la plus importante réside dans le fait que les sérums actuels sont purement antitoxiques. N'y a-t-il pas deux éléments dans la diphtérie : l'infection et l'intoxication ? Et ne semble-t-il pas logique de penser qu'un bon sérum doit être à la fois antitoxique et antimicrobien.

Nous avons dit les essais tentés dans ce sens, les résultats encourageant pour les uns, décevant pour les autres.

Nous n'avons pas utilisé le sérum antimicrobien de l'Institut Pasteur de Paris, mais nous avons expérimenté le sérum que livre au commerce le laboratoire Clin sous le nom de sérum antitoxique et antimicrobien. Nous avons étudié également un sérum qui a été obtenu à l'Institut Pasteur de Bordeaux, par monsieur le professeur Aubertin, en partant des souches que nous avons isolées.

Le cheval qui a servi à cette préparation, était un cheval immunisé par l'anatoxine, donnant un sérum flocculant en 5 heures à 37° et titrant au mois de novembre 1931, avant toute injection microbienne, 269 unités antitoxiques au centi-cube.

L'animal fut inoculé sous la peau, à partir de ce moment, avec des émulsions de cultures de diverses souches de bacilles diphtériques, cultures faites sur sérum coagulé normal, à doses progressives et nous avons pu comparer son sérum, devenu ainsi antimicrobien, à son sérum initialement purement antitoxique et qui avait été conservé à la glacière pendant les mois qui ont été nécessaires à la préparation du sérum antimicrobien.

Il est à noter qu'après la préparation par les injections sous-cutanées de germes diphtériques, qui provoquèrent d'ailleurs des abcès à de multiples reprises, le titre antitoxique du sérum tomba de 269 unités à 155 unités.

Le sérum Clin est un sérum antitoxique et antimicrobien, préparé suivant une technique que nous ignorons. Ce sérum est concentré et purifié. Il a été étudié par Marquezy, qui a publié l'ensemble de ses résultats dans le bulletin de l'Académie de Médecine, le 29 décembre 1931.

Nous avons usé de la technique utilisée dans les recherches précédentes.

Le 8 mars 1932, une première expérience nous a permis de comparer le sérum de l'Institut Pasteur de Paris et celui des laboratoires Clin. Ces deux sérums titraient 500 unités antitoxiques, l'un et l'autre et étaient également concentrés l'un et l'autre.

Nous avons utilisé 5 souches connues, cultivées sur Bouillon Martin. Les doses utilisées ont varié de 2 centi-cubes à 0 cc 1.

Le tableau 13 donne l'ensemble de l'expérience que nous résumons ci-dessous.

	Témoins	Sér. Clin	Sér. de Paris
Nombre d'animaux	20	20	20
Cas de diphtérie	20	18	19
Nombre de morts	20	13	17
Pourcentage de la mortalité	100	65	85
Survie	33 heures	54 heures	62 heures.

	Dose de culture de 24 hs	Animaux témoins	Animaux traités par le sérum antitoxique	Animaux traités par le sérum antitox. et antimicrobien
Boul.....	2 cc	mort en 29 hs.	mort en 29 hs.	mort en 46 hs.
	1 cc	mort en 29 hs.	mort en 29 hs.	mort en 29 hs.
	1/2 cc.	mort en 29 hs.	mort en 46 hs.	mort en 50 hs.
	1/10 cc.	mort en 31 hs.	mort en 50 hs.	survie avec escarre
Fér.....	2	mort en 32 hs.	mort en 50 hs.	survie avec escarre
	1	mort en 29 hs.	survie avec escarre	survie
	1/2	mort en 72 hs.	survie	survie avec escarre
	1/10	mort en 168 hs.	survie avec escarre	survie
Geay.....	2	mort en 24 hs.	mort en 29 hs.	mort en 192 hs.
	1	mort en 24 hs.	mort en 31 hs.	mort en 31 hs.
	1/2	mort en 29 hs.	mort en 31 hs.	mort en 46 hs.
	1/10	mort en 29 hs.	mort en 46 hs.	mort en 50 hs.
Lard.....	2	mort en 24 hs.	mort en 48 hs.	mort en 44 hs.
	1	mort en 24 hs.	mort en 29 hs.	mort en 29 hs.
	1/2	mort en 29 hs.	mort en 72 hs.	mort en 29 hs.
	1/10	mort en 29 hs.	mort en 192 hs.	mort en 46 hs.
Chas.....	2	mort en 24 hs.	mort en 46 hs.	mort en 29 hs.
	1	mort en 29 hs.	mort en 72 hs.	survie avec escarre
	1/2	mort en 24 hs.	mort en 72 hs.	mort en 72 hs.
	1/10	mort en 32 hs.	mort en 168 hs.	survie avec escarre

TABLEAU 13. — Etude comparative des pouvoirs préventifs expérimentaux de deux sérums purifiés et de titre antitoxique égal, mais dont l'un est purement antitoxique et l'autre, à la fois antitoxique et antimicrobien.

Une deuxième expérience, effectuée avec les mêmes sérums sur 4 autres souches, nous a donné les résultats rapportés au tableau 14 et qui peuvent se résumer de la façon suivante :

	Témoins	Sér. Clin antitoxiques et antimicr.	Sér. de I.P. Paris antitox.
Nombre d'animaux	16	16	16
Cas de diphtérie	16	10	13
Nombre de morts	13	8	9
Pourcentage de mort ..	81,2	50	56
Survie	48 h.	147 h.	214 h.

Si nous totalisons ces 2 séries d'expériences, nous obtenons les résultats suivants :

	Témoins	Sér. antitox. et antimicr	Sér. antitox.
Nombre d'animaux	36	36	36
Cas de diphtérie	36	28	32
Nombre de morts	36	21	26
Pourcentage de mort ..	100	57	70
Temps de survie	40 heures	100 heures	138 h.

Il existe, comme on le voit, un avantage certain pour le sérum à la fois antitoxique et antimicrobien. Mais il faut reconnaître qu'il n'est pas très considérable. Si l'on se base sur le nombre d'animaux morts dans les deux séries, on peut dire que le sérum mixte a apporté un gain de guérison de 13 %.

Une troisième expérience nous a permis de comparer les sérums antitoxique et antimicrobien du cheval, préparé à l'Institut Pasteur de Bordeaux, d'abord par l'anatoxine, puis par injections sous-cutanées, répétées de bacilles.

	Doses de culture de 24 hs. en cc.	Animaux témoins	Animaux traités par le sérum antitoxique	Animaux traités par le sérum antitoxique et antimicrobien
Souche n° 1	1/10 cc.	mort en 20 hs.	mort en 168 hs.	survie
	1/50	mort en 264 hs.	mort en 480 hs.	survie avec escarre
	1/100	mort en 57 hs.	survie avec escarre	survie
	1/200	survie avec escarre	survie	survie
Souche n° 2	1/10 cc.	mort en 20 hs.	mort en 24 hs.	mort en 36 hs.
	1/50	mort en 24 hs.	mort en 74 hs.	mort en 240 hs.
	1/100	mort en 50 hs.	mort en 480 hs.	mort en 240 hs.
	1/200	mort en 29 hs.	survie	mort en 264 hs.
Souche n° 3	1/10 cc.	mort en 26 hs.	mort en 33 hs.	mort en 33 hs.
	1/50	mort en 21 hs.	mort en 96 hs.	mort en 144 hs.
	1/100	mort en 28 hs.	mort en 288 hs.	mort en 67 hs.
	1/200	mort en 32 hs.	survie avec escarre	survie
Souche n° 4	1/10 cc.	mort en 24 hs.	mort en 288 hs.	mort en 312 hs.
	1/50	mort en 32 hs.	survie avec escarre	survie
	1/100	survie avec escarre	survie avec escarre	survie
	1/200	survie avec escarre	survie	survie

TABLEAU 14. — Etude comparative du pouvoir de préservation vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale d'un sérum purement antitoxique et d'un sérum à la fois antitoxique et antimicrobien.

Les cultures furent faites sur bouillon Martín et les inoculations furent pratiquées sous le volume de 3 centi-cubes.

Nous rappelons que le sérum de ce cheval, après la préparation par l'anatoxine, titrait 269 unités antitoxiques. Après la préparation par les injections microbiennes, le litre tomba à 155 unités antitoxiques.

	Dose de culture de 24 hs. en cc.	Animaux témoins	Animaux traités par le sérum antitoxique à 269 UA.	Animaux traités par le sérum antitoxique et antimicrobien à 155 UA.
Souche n° 1	1 cc.	mort en 23 hs.	mort en 45 hs.	mort en 22 hs.
	1/2	mort en 24 hs.	mort en 32 hs.	mort en 50 hs.
	1/10	mort en 24 hs.	mort en 96 h.	mort en 56 hs.
	1/50	mort en 22 hs.	survie avec escarre	survie avec escarre
Souche n° 2	1	mort en 20 hs.	mort en 28 hs.	mort en 20 hs.
	1/2	mort en 20 hs.	mort en 20 hs.	mort en 20 hs.
	1/10	mort en 20 hs.	mort en 31 hs.	mort en 28 hs.
	1/50	mort en 20 hs.	survie avec escarre	mort en 48 hs.
Souche n° 3	1/2	mort en 20 hs.	mort en 26 hs.	mort en 28 hs.
	1/10	mort en 20 hs.	mort en 28 hs.	mort en 28 hs.
	1/50	mort en 20 hs.	mort en 72 hs.	mort en 44 hs.
	1	mort en 20 hs.	mort en 28 hs.	mort en 32 hs.
Souche n° 4	1/2	mort en 20 hs.	mort en 50 hs.	mort en 26 hs.
	1/10	mort en 20 hs.	survie avec escarre	mort en 32 hs.
	1/50	mort en 30 hs.	survie avec escarre	survie avec escarre
	1	mort en 20 hs.	mort en 29 hs.	mort en 20 hs.
Souche n° 5	1/2	mort en 20 hs.	mort en 20 hs.	mort en 28 hs.
	1/10	mort en 24 hs.	mort en 45 hs.	mort en 49 hs.
	1/50	mort en 45 hs.	survie avec escarre	mort en 216 hs.
	1	mort en 20 hs.	mort en 25 hs.	mort en 26 hs.
Souche n° 6	1/2	mort en 20 hs.	mort en 37 hs.	mort en 26 hs.
	1/10	mort en 28 hs.	mort en 44 hs.	survie
	1/50	mort en 26 hs.	mort en 44 hs.	mort en 52 hs.
	1	mort en 24 hs.	mort en 26 hs.	mort en 24 hs.
Souche n° 7	1/2	mort en 20 hs.	mort en 30 hs.	mort en 23 hs.
	1/10	mort en 24 hs.	mort en 45 hs.	mort en 37 hs.
	1/50	mort en 31 hs.	mort en 70 hs.	survie
	1	mort en 20 hs.	mort en 23 hs.	mort en 28 hs.
Souche n° 8	1/2	mort en 21 hs.	mort en 37 hs.	mort en 33 hs.
	1/10	mort en 23 hs.	mort en 120 hs.	mort en 37 hs.
	1/50	mort en 37 hs.	mort en 264 hs.	mort en 192 hs.

TABLEAU 15. — Etude comparative du pouvoir de préservation contre l'infection diphtérique expérimentale de deux échantillons de sérum provenant du même cheval, mais dont l'un est purement antitoxique et titre 269 UA au centicube, et l'autre est à la fois antitoxique et antimicrobien mais ne titre que 155 UA au centicube.

Nous avons utilisé 8 souches.

Les dilutions ont varié de 1 cc à 0 cc 02.

Le tableau ci-joint (N° 15) donne l'ensemble de l'expérience qui se résume comme suit :

	Témoins	Sér. antitox. et antimicr.	Sér. antitox
Nombre d'animaux	31	31	31
Cas de diphtérie	31	30	29
Nombre de morts	31	26	27
Pourcentage	100	83,8	87
Survie	23 heures	50 heures	45 h.

Comme les doses infectantes ont été trop fortes dans cette série, pour permettre une discrimination entre l'efficacité des deux sérums, nous avons refait une deuxième série d'expérience.

De plus, comme le titre du sérum purement antitoxique de ce cheval est deux fois plus fort que le titre de son sérum antitoxique et antimicrobien, nous avons dilué le premier de moitié avec du sérum normal, de manière à avoir un nombre égal d'unités antitoxiques dans les deux échantillons.

Nous avons aussi utilisé 5 souches, cultivées sur sérum coagulé normal et dont la virulence a été vérifiée parallèlement sur des témoins.

Le tableau 16 donne les résultats de l'expérience.

On peut les résumer dans le schéma suivant :

	Sér. antitox. à 155 U A	Sér. antitox. antimicr. à 155 U A	Témoins
Nombre d'animaux	16	16	16
Cas de diphtérie	11	11	16
Morts par diphtérie	8	8	13
Pourcentage des morts . .	50	50	81,2
Survie	150 heures	111 heures	48 h.

On voit qu'ici encore, à titre antitoxique égal, il n'existe pas d'avantage pour le sérum antitoxique et antimicrobien à la fois sur le sérum purement antitoxique. En outre, la technique qui a été employée pour la préparation du sérum antimicrobien ci-dessus a de graves

		Animaux témoins	An. traités par un sérum antitoxique à 155 UA	An. traités par un sérum antitoxique et antimicr. à 155 UA
Souche N° 1	1/10 cc	mort en 20 heures	survie	mort en 96 heures
	1/50 cc	mort en 264 heures	survie	survie
	1/100 cc	mort en 57 heures	survie	survie
	1/200 cc	survie avec escarre	survie	survie
Souche N° 2	1/10	mort en 20 heures	mort en 264 heures	mort en 25 heures
	1/50	mort en 24 heures	mort en 26 heures	mort en 96 heures
	1/100	mort en 50 heures	survie avec escarre	mort en 288 heures
	1/200	mort en 29 heures	survie avec escarre	survie avec escarre
Souche N° 3	1/10	mort en 26 heures	mort en 21 heures	survie avec escarre
	1/50	mort en 21 heures	mort en 33 heures	mort en 45 heures
	1/100	mort en 28 heures	mort en 69 heures	mort en 45 heures
	1/200	mort en 32 heures	mort en 216 heures	mort en 54 heures
Souche N° 4	1/10	mort en 24 heures	mort en 336 heures	survie avec escarre
	1/50	mort en 32 heures	mort en 240 heures	mort en 240 heures
	1/100	survie avec escarre	survie avec escarre	survie
	1/200	survie avec escarre	survie	survie

TABLEAU N° 16. — Etude comparative du pouvoir de préservation vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale d'un sérum antitoxique et d'un sérum antitoxique et antimicrobien.

inconvenients. Elle expose à des abcès multiples. Et ceux-ci contribuent à affaiblir l'animal. De plus, les injections de microbes vivants ou morts sous la peau ne provoquent pas l'apparition dans le sang de grandes quantités de toxine, comme l'a montré Ramon. Dans le cas précédent, le titre antitoxique du sérum a même diminué de moitié au cours de la préparation par les injections microbiennes.

Dans des recherches encore inédites, monsieur le professeur Aubertin a essayé de poursuivre parallèlement la préparation des chevaux par des injections d'anatoxine et de microbes alternées. Les résultats qu'il a obtenu et qu'il publiera ultérieurement montrent qu'en réalité le problème est complexe et que, s'il est possible d'obtenir des sérums naturels à la fois très antitoxiques et très antimicrobiens, la technique est délicate, surtout si l'on envisage le problème sous l'angle commercial.

CHAPITRE HUITIÈME

Etude comparative du pouvoir curateur exercé vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale par divers sérums antidiphtériques (sérums préparés par l'anatoxine, sérum préparé par la toxine, sérum antimicrobien).

Théoriquement, l'étude expérimentale comparative du pouvoir curateur de plusieurs sérums antidiphtériques devrait permettre d'apprécier la valeur de ce pouvoir d'une manière précise, puisqu'on peut comparer des cas observés dans des conditions identiques, tandis qu'en clinique les statistiques englobent des faits dissemblables par la force même des choses.

Aussi cette étude a-t-elle été entreprise par plusieurs auteurs, en particulier par Ramon et par Ruelle de Bruxelles. Ce dernier, ému par les communications retentissantes de J. Minet de Lille, s'appliqua à vérifier si, expérimentalement, les conclusions de cet auteur étaient exactes. Il a étudié comparativement sur 4 couches, tuant respectivement le cobaye, en 40 heures aux doses de 0cc 03 0cc 009, 0cc 017 et 0cc 06 de culture en bouillon Loiseau le pouvoir curatif du sérum bruxellois, titrant 500 unités antitoxiques au centicube et celui du sérum parisien titrant aussi 500 unités antitoxiques au centicube.

Il vérifia cependant le titre de ces deux sérums et ramena le titre du sérum parisien, plus riche en unités antitoxiques au titre du sérum bruxellois.

Il rechercha alors la dose de ces sérums capable de préserver le cobaye inoculé 24 heures auparavant avec la dose minima mortelle en 40 heures, des souches déjà citées.

Il constata que les doses curatives étaient exactement les mêmes pour les deux sérums. Ainsi 4cc 5 du sérum bruxellois et 4 cc 5 du sérum parisien « ramené » ont préservé le cobaye contre 0cc 03, dose minima mortelle de culture d'une première souche.

1cc 15 de sérum parisien ou 1cc 15 de sérum bruxellois ont préservé contre la dose minima mortelle d'une deuxième souche, qui était égale à 0cc 009.

3 centicubes de l'un ou l'autre sérum ont préservé contre 0cc 17 de culture, dose minima mortelle de la 3^e souche.

5 centicubes de l'un ou l'autre préservent contre 0cc 06 de culture, dose minima mortelle de la 4^e souche.

Il y a donc identité parfaite entre le pouvoir curatif des deux sérums.

La technique que nous avons employée a été exposée dans un chapitre précédent. Elle diffère sensiblement de celle de Ruelle, car nos injections de sérum ont été faites non plus 24 heures après l'inoculation de doses variables de sérum, mais de 3 heures en 3 heures, avec des doses fixes de sérums, à partir de l'inoculation de culture de 24 heures sur bouillon Martin ou sur sérum coagulé.

De plus notre étude a porté sur plusieurs variétés de sérums : sérum préparé avec la toxine (Bruxelles) sérum préparé avec l'anatoxine (Paris, Bordeaux), sérum antimicrobien et antitoxique (Bordeaux).

Nous avons donc pu vérifier comparativement l'efficacité curative de ces divers sérums, l'importance de la précocité du traitement, le rôle du nombre d'unités antitoxiques puisque pour certaines expériences nous avons utilisé les sérums à des doses variant du simple au double.

Dans une première série d'expérience, nous avons comparé le pouvoir curateur du sérum de Bruxelles titrant

500 unités antitoxiques au centicube et du sérum de Paris titrant aussi 500 unités antitoxiques au centicube.

Nous avons utilisé deux souches virulentes, cultivées sur sérum coagulé et injectées sous la forme de 3 centicubes à la dose de un centième de centicube de culture de 24 heures pour une première expérience et de un cinquantième pour une deuxième expérience.

Dans la première expérience, les animaux reçurent respectivement 10 unités antitoxiques, les uns 3 heures, les autres 6 heures, d'autres 9 heures après l'injection infectante.

Dans la deuxième expérience, ils reçurent dans les mêmes conditions 5 unités antitoxiques.

Les deux tableaux : 17 et 18 donnent l'ensemble de ces deux expériences.

Nous pouvons schématiser les résultats obtenus dans le tableau ci-dessous.

	Sérum bruxel.	Sérum parisien	Témoins
Nombre d'animaux	28	28	2
Cas de dipht.	25	25	2
Nombre de morts	12	11	2
Pourcentage de mortalité	42,8 %	39,3 %	100 %
Durée des survies	278 hs	221 hs	46 hs

Notre conclusion se rapproche donc de celle de Ruelle, puisque pour un nombre d'unités antitoxiques égal et une dose infectante égale les cas d'infection, la mortalité et la durée des survies sont comparables.

Nous avons étudié comparativement d'autre part le pouvoir curateur des sérums purement antitoxiques et des sérums à la fois antitoxiques et antimicrobiens.

Ramon de son côté avait entrepris une étude analogue et avait conclu que seule jouait la valeur antitoxique du sérum. Au cours de diverses publications faites à la Société Médicale

Intervalle écoulé entre l'inno- culation de 1/100 ^e de cc. de culture et l'injection de sérum	Sérum Bruxellois, à 500 UA au cc., préparé à la toxine				Sérum de Paris à 500 UA, préparé à l'anatoxine		Témoins	
	10 UA	10 UA	10 UA	10 UA	10 UA	10 UA	mort en 34 heures	mort en 29 heures
Souche N° 6	3 heures	survie avec escarre	mort en 312 heures		survie	survie avec escarre		
	6 heures	survie avec escarre	mort en 264 heures		survie avec escarre	mort en 312 heures		
	9 heures	survie	survie avec escarre		mort en 264 heures	survie avec escarre		
	3 heures	survie avec escarre	survie avec escarre		mort en 312 heures	survie avec escarre		
Souche N° 3	6 heures	mort en 432 heures	survie avec escarre		mort en 240 heures	mort en 216 heures		
	9 heures	mort en 288 heures	mort en		mort en 216 heures	mort en 264 heures		

TABLEAU 17. — Etude comparative du pouvoir curateur vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale d'un sérum préparé par l'anatoxine et d'un sérum préparé par la toxine.

Intervalle d'heures entre l'inoculation de 1/50 de cc de culture et l'injection de sérum	Sérum Bruxellois à 500 UA au cc. préparé par la toxine		Sérum de Paris à 500 UA au cc. préparé par l'anatoxine		Animaux témoins	
	5 unités antitoxiques		5 unités antitoxiques		mort en 44 heures	mort en 72 heures
Souche n° 6 (1/50° de cc.)	3 heures	survie avec escarre	survie	survie avec escarre	survie	
	6 heures	mort en 216 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	
	9 heures	survie avec escarre	survie	survie avec escarre	survie avec escarre	
	12 heures	mort en 312 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	
	3 heures	mort en 288 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	
	6 heures	mort en 288 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	
	9 heures	mort en 96 heures	survie avec escarre	mort en 24 heures	mort en 56 heures	
	12 heures	mort en 240 heures	mort en 360 heures	survie	mort en 72 heures	
Souche n° 3 (1/50° de cc.)	3 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	
	6 heures	mort en 288 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	
	9 heures	mort en 96 heures	survie avec escarre	mort en 24 heures	mort en 56 heures	
	12 heures	mort en 240 heures	mort en 360 heures	survie	mort en 72 heures	

TABLEAU 18. — Etude comparative du pouvoir curateur vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale d'un sérum préparé par l'anatoxine et d'un sérum préparé par la toxine.

des Hôpitaux de Paris, à la Société de Biologie, dans les Annales de l'Institut Pasteur, en collaboration avec Debré, Bessemann, Legroux, Thiroloix, il a poussé fort loin cette étude et ces conclusions sont formelles.

Notre étude plus modeste a porté sur la comparaison d'un sérum antitoxique préparé à l'Institut Pasteur de Bordeaux, par l'anatoxine chez un cheval, sérum titrant 269 unités au centicube; puis du sérum de ce même cheval, préparé secondairement par des injections sous-cutanées de microbes et ne titrant plus que 155 U A au cc.

Nous avons réalisé trois séries d'expérience.

Dans la première, nous avons utilisé deux souches virulentes cultivées : l'une sur bouillon Martin, l'autre sur sérum coagulé et sur bouillon Martin.

Les animaux rigoureusement choisis de poids égaux ont reçu un cinquantième de centicube de culture pour les cultures sur bouillon et un dixième de centicube pour la culture sur sérum; les inoculations ont été faites sous la forme de 3 centicubes.

Ensuite les animaux furent traités respectivement par 10 unités et 5 unités des 2 sérums choisis : les uns 3 heures, les autres 6 heures, d'autres 9 et d'autres encore 12 h. après l'injection infectante.

Le tableau 19 ci-joint donne les détails de l'expérience que nous résumons ainsi.

	Sér. antitox.	Sér. antitox.	Témoins et antimicr.
Nombre d'animaux ..	24	48	6
Cas de diphtérie	24	45	6
Nombre de morts	24	41	6
Pourcentage de morts.	100 %	85 %	100 %
Délais de survie	85 heures	121 heures	20 h.

Inoculation de la culture et l'injection de sérum	Animaux traités par le sérum antitoxique et antimicrobique le 11 Novembre 1937		le sérum antitoxique et antimicrobique		le sérum antitoxique et antimicrobique		Témoins	
	5 UA	10 UA	5 UA	5 UA	10 UA	10 UA	mort en 20 hs	mort en 20 hs
Souche n° 2 cultivée sur bouillon Martin et inoculée à la dose de 1/50 ^e de centicube	mort en 5 jours	mort en 11 jours	survie avec escarre	survie avec escarre	mort en 16 jours	mort en 12 jours	mort en 20 hs	mort en 20 hs
	mort en 5 jours	mort en 4 jours	survie	survie	mort en 14 jours	mort en 8 jours		
	mort en 6 jours	mort en 20 hs	survie	survie	mort en 10 jours	survie		
	mort en 45 hs	mort en 30 hs	mort en 20 hs	mort en 40 hs	mort en 40 hs	mort en 72 hs		
	mort en 6 jours	mort en 13 jours	mort en 21 jours	mort en 23 jours	mort en 3 jours	survie avec escarre	mort en 20 hs	mort en 24 hs
	mort en 5 jours	mort en 6 jours	mort en 5 jours	mort en 4 jours	survie avec escarre	mort en 11 jours		
	mort en 29 hs	mort en 29 hs	mort en 25 hs	mort en 45 hs	mort en 29 hs	mort en 34 hs		
	mort en 29 hs	mort en 20 hs	mort en 20 hs	mort en 33 hs	mort en 20 hs	mort en 20 hs		
	mort en 53 hs	mort en 72 hs	mort en 53 hs	mort en 44 hs	mort en 192 hs	mort en 46 hs	mort en 20 hs	mort en 20 hs
	mort en 44 hs	mort en 44 hs	mort en 44 hs	mort en 11 jours	mort en 96 hs	mort en 55 hs		
	mort en 20 hs	mort en 5 jours	mort en 20 hs	mort en 20 hs	mort en 20 hs	mort en 13 jours		
	mort en 29 hs	mort en 20 hs	mort en 20 hs	mort en 20 hs	mort en 20 hs	mort en 33 hs		

TABLEAU 19. — Etude comparative du pouvoir curatif vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale d'un sérum antitoxique et d'un sérum à la fois antitoxique et antimicrobien.

Dans la deuxième série nous avons utilisé deux souches, cultivées sur sérum coagulé et injectées sous le volume de 3 centicubes à la dose de un cinquantième de centicube de culture.

Les animaux furent ensuite traités par 5 unités antitoxiques, dans les délais analogues au cas précédent.

Le tableau 20 donne l'ensemble de cette expérience que nous résumons ainsi :

	Sérum antitoxique	Sérum mixte	Témoins
Nombre d'animaux ..	16	16	4
Cas de diphtérie	13	13	4
Nombre de morts	6	8	4
Pourcentage de morts..	37,5 %	50 %	100 %
Survie	124 h.	233 h.	53 h.

La troisième série comporte des expériences analogues; mais les animaux reçurent uniformément 10 U A.

Le tableau 21 donne l'ensemble de cette étude qui se schématise comme suit :

	Sérum antitoxique	sérum mixte	Témoins
Nombre d'animaux ..	12	12	4
Cas de diphtérie	12	10	4
Nombre de morts	7	6	4
Pourcentage de morts.	58,3 %	50 %	100 %
Survie	315 h.	296 h.	38 h.

De l'examen de ces résultats on ne saurait tirer de conclusions formelles concernant l'efficacité plus ou moins grande d'un sérum antitoxique par rapport à un sérum à la

Intervalle écoulé entre l'inoculation et l'injection de sérum à la dose 5 UA	Animaux traités par le sérum antitoxique				Animaux traités par le sérum à la fois anti- criebien et antitoxique		Animaux Témoins	
	survie avec escarre	survie	survie avec escarre	survie	mort en 11 jours	mort en 72 heures	mort en 44 heures	
Souche n° 6 cultivée sur sérum et inoculée à la dose de 1/50 de cc.	3 heures	survie avec escarre	survie	mort en 14 jours	survie avec escarre			
	6 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	mort en 14 jours	survie avec escarre			
	9 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre			
	12 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	mort en 96 heures	survie	mort en 38 heures	mort en 35 heures	
Souche n° 3 cultivée sur sérum et inoculée à la dose de 1/50 de cc.	3 heures	survie	survie	mort en 13 jours	survie avec escarre			
	6 heures	mort en 50 heures	mort en 7 jours	mort en 4 jours	mort en 9 jours			
	9 heures	mort en 11 jours	mort en 48 heures	mort en 36 heures	mort en 10 jours			
	12 heures	mort en 5 jours						

TABEAU 20. — Etude du pouvoir curatif vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale d'un sérum antitoxique et d'un sérum antitoxique et antimicrobien

	Intervalle écoulé entre l'inoculation et l'injection de sérum à la dose de 10 UA.	Animaux traités par le sérum antitoxique à la dose de 10 unités		Animaux traités par le sérum à la fois antitoxi- que et antimicrobien à a dose de 10 UA. (Juillet)		Animaux témoins	
		mort en 10 jours	mort en 11 jours	survie	survie	mort en 34 heures	mort en 29 heures
Souche n° 6 cultivée sur sérum coagulé et inoculée à la dose de 1/100* de cc.	3 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre	survie avec escarre		
	6 heures	survie avec escarre	survie avec escarre	mort en 12 jours	mort en 19 jours		
	9 heures	mort en 13 jours	mort en 10 jours	mort en 11 jours	mort en 10 jours	mort en 57 heures	mort en 30 heures
Souche n° 3 cultivée sur sérum coagulé et inoculée à la dose de 1/100* de cc.	3 heures	mort en 30 jours	mort en 9 jours	survie avec escarre	mort en 11 jours		
	6 heures	mort en 9 jours	survie avec escarre	mort en 11 jours	survie avec escarre		
	9 heures						

TABLEAU 21. — Etude comparative du pouvoir curatif de deux sérums, l'un antitoxique, l'autre antitoxique et antimicrobien vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale.

fois antitoxique et antimicrobien. Il semble cependant qu'il ait un léger avantage pour le sérum mixte ainsi qu'il résulte chiffres ci-dessous, résumant tous les autres :

	Sér. antitox.	Sér. antimicr. et antitox.	Témoins
Nombre d'animaux ..	52	76	14
Cas de diphtérie	49	68	14
Nombre de morts	37	55	14
Pourcentage de morts.	65	61	100
Délais de survie	174 heures	217 heures	37 h.

Il est vrai qu'il ne faut pas tirer de ces chiffres, la conclusion qu'un sérum obtenu par injections de microbes ne peut pas être plus nettement efficace qu'un sérum antitoxique, à doses antitoxiques égales; car tout dépend de la technique qui a été utilisée pour préparer le sérum antimicrobien. Nous avons déjà dit que la méthode d'inoculations sous-cutanées répétées, ne donne pas de bons résultats. Rien ne dit qu'on ne puisse obtenir des résultats meilleurs par d'autres techniques.

Dans tous les cas, les expériences précédentes montrent l'importance capitale de la précocité du traitement, facteur sur lequel insistent avec raison tous les auteurs, et notamment Ramon dont les résultats sont complètement confirmés par les nôtres, ainsi que le prouve le résumé suivant :

Nombre d'heures écoulées
entre l'inoculation et

	l'injection de sérum : 3 h. 6 h. 9 h. 12 h.			
Nombre d'animaux ..	50	50	50	18
Cas de diphtérie	40	49	46	18
Nombre de morts	26	31	32	18
Pourcentage de la mort.	52 %	62 %	64 %	100 %
Survie	237 h.	251 h.	168 h.	29 h.

Quant à l'importance des doses elles ne ressort pas des recherches précédentes, ainsi que le montre les chiffres ci-dessous, qui ont trait à l'expérience rapportée sur le tableau 19, où l'on voit les doses de 10 unités ne pas mieux préserver que les doses de 5 unités.

Délai de sérothérapie.	3 heures		6 heures		9 heures		12 heures	
Nombre d'unités.....	5	10	5	10	5	10	5	10
Nombre d'animaux.....	9	9	9	9	9	9	9	9
Cas de diphtéries.....	9	9	8	9	9	8	9	9
Nombre de morts.....	7	8	8	8	8	8	9	9
Pourcentage de morts	77 %	88 %	88 %	88 %	88 %	88 %	100 %	100 %
Délais des survies.....	210 hs.	203 hs.	158 hs.	153 hs.	52 hs.	63 hs.	28 hs.	30 hs.

Mais il est vrai, que si nous avions utilisé des quantités beaucoup plus grandes de sérum, où des doses infectantes plus petites, nous aurions vu vraisemblablement que les doses fortes, lorsqu'elles sont précoces, peuvent exercer un effet curateur plus net, ainsi que l'a montré Ramon dans des recherches analogues.

CHAPITRE NEUVIEME

Considérations générales

Poussé par le désir de nous faire une opinion personnelle sur le débat prooqué dans le milieu médical par les échecs relatifs de la sérothérapie antidiphtérique dans ces dernières années, nous avons voulu voir si, expérimentalement, on pouvait incriminer les méthodes les plus récentes de préparation du sérum antidiphtérique.

Or, nous avons tout d'abord constaté que les résultats obtenus dans la mise en jeu du pouvoir de préservation contre l'infection diphtérique expérimentale du cobaye par des sérums préparés à l'anatoxine, n'étaient pas régulièrement aussi bons que ceux qu'accusait Roux avec le sérum qu'il préparait en 1894.

Nous nous sommes demandés, dans ces conditions si les sérums préparés à la toxine n'avaient pas une supériorité sur les sérums préparés à l'anatoxine. Mais nos recherches furent négatives à ce point de vue. Tout au plus semble-t-il que les premiers assurent une survie plus longue dans les cas mortels.

Les sérums préparés par Roux en 1894 étaient beaucoup moins riches en unités antitoxiques que les sérums actuels. Par contre, les cultures destinées à préparer la toxine restaient longtemps à l'étuve; et peut être les sérums préparés avec de telles toxines étaient-ils doués de propriétés antimicrobiennes, par suite de l'autolyse des germes dans le

bouillon de culture. Il y avait donc lieu de se demander si d'une part la richesse en unités antitoxiques, présente une importance aussi grande que le disent les auteurs, et d'autre par si les sérums antimicrobiens ne se montrent pas plus actifs que les sérums purement antitoxiques. En ce qui concerne le premier point, nos recherches nous ont montré que pour le pouvoir préventif exercé par le sérum antidiphthérique, le nombre d'unités antitoxiques exerce sans aucun doute une grande influence, bien qu'au-dessus de certaines doses, il ne semble pas y avoir intérêt, dans les processus graves, à augmenter considérablement les quantités de sérum.

Par contre, l'affinité de la toxine pour l'antitoxine ne paraît pas avoir autant d'importance que le nombre des unités antitoxiques injectées. En ce qui concerne le deuxième point, nous avons expérimenté des sérums mixtes, à la fois antitoxiques et antimicrobiens, Ramon ayant démontré que les sérums purement antimicrobiens étaient d'une efficacité très restreinte. Il semble résulter de nos recherches que ces sérums mixtes présentent au point de vue de la prévention un léger avantage sur les sérums exclusivement antitoxiques.

Ce léger avantage s'est retrouvé, mais encore moins marqué, en ce qui concerne le pouvoir curatif du sérum antidiphthérique. Il est vrai de dire que la préparation d'un sérum à la fois antitoxique et antimicrobien n'est pas chose aisée; et que nos recherches ont porté sur des échantillons obtenus avec des techniques susceptibles certainement d'être perfectionnées.

Il faut se garder d'ailleurs de tirer de ces recherches effectuées sur le cobaye des conclusions trop précises au point de vue clinique. Le cobaye ne présente pas en effet une sensibilité aussi grande que l'homme à la diphtérie. Il est impossible notamment de réaliser chez lui des processus infectieux extérieurs comme ceux que représentent les

angines; et les inoculations sous-cutanées de cultures, même avec la méthode dite « du pouvoir pathogène essentiel des germes » de Ramon produisent les infections beaucoup plus brutales.

Or, il résulte des recherches précédentes qu'il ne peut y avoir que des nuances dans les différences que peuvent présenter les activités respectives de divers sérums, tels que ceux que nous avons étudiés. Mais pour observer ces nuances, il faut réaliser des infections qui ne soient ni trop légères, car il suffit de peu de chose pour les guérir; ni trop fortes, car tous les traitements sont inefficaces.

Dans plusieurs de nos expériences, nous avons le sentiment d'avoir dépassé, malgré nous, la marge des observations entièrement démonstratives.

De plus, comme nous l'avons déjà dit, même en s'entourant de toutes les garanties les plus rigoureuses, même en utilisant des animaux de même poids, même âge, même provenance, soumis aux mêmes conditions d'hygiène, de stabulation et de nourriture, et expérimentés avec des doses infectantes et des quantités de sérum en tous points identiques, les résultats sont parfois déconcertants d'irrégularité, et ces irrégularités viennent, malgré tout, troubler les moyennes et perturber les statistiques. C'est que des facteurs individuels, indépendants de la volonté de l'expérimentateur entrent en jeu aussi bien en ce qui concerne les défenses naturelles de l'individu, que sa capacité d'utilisation des défenses passives de transmission.

Ces facteurs existent évidemment aussi en clinique. Mais ici du moins, l'observation des faits comporte un intérêt pratique. Aussi estimons-nous que c'est surtout par une étude clinique très longue, exempte de tout parti-pris, et portant sur un grand nombre de malades que l'on doit s'efforcer de se faire une opinion sur les valeurs respectives des divers sérums utilisés.

Mais ces réserves étant faites, il n'en reste pas moins cependant, incontestablement établi — établi par l'expérience — et l'expérience ne fait ici que corroborer ce que montre la clinique — que ce qui importe surtout dans la sérothérapie c'est la précocité du traitement et la valeur antitoxique du sérum.

On nous demandera dès lors, comment il se fait qu'en des conditions d'expériences analogues, nous n'ayons pu reproduire exactement les résultats obtenus par Roux en 1894 avec des sérums pourtant beaucoup plus riches en unités antitoxiques que ceux qu'employait cet auteur. Nous répondrons que nous n'en savons rien.

Quant aux échecs relatifs observés dans la sérothérapie antidiphtérique en clinique en 1928-1930, ils nous paraissent s'expliquer par une virulence inaccoutumée des germes au cours de cette époque.

L'étude expérimentale de bacilles diphtériques prélevés à cette époque dans la gorge de malades nous a montré d'ailleurs, que ces souches étaient douées, le plus souvent d'un très grand pouvoir pathogène essentiel — Ramon a fait des constatations analogues.

CONCLUSIONS

1° — Des cobayes, recevant le $1/50.000^{\circ}$ de leur poids d'un sérum antidiphtérique antitoxique, titrant 500 unités au centi-cube, et préparé par l'anatoxine, ne résistent pas régulièrement à l'inoculation pratiquée 12 heures après avec une dose de bacilles diphtériques mortelle en moins de trente heures pour un cobaye témoin. Ces résultats ne concordent pas avec ceux qu'annonçait Roux en 1894, lors des premières préparations de sérum antidiphtérique.

2°. — Dans des conditions d'expérience semblables aux précédentes, les sérums antitoxiques actuellement préparés par la toxine diphtérique ne préservent pas mieux le cobaye contre l'infection diphtérique expérimentale que les sérums préparés par l'anatoxine. Ils semblent cependant augmenter les délais de survie.

3° — Le nombre des unités antitoxiques exerce sans aucun doute une grande influence sur le pouvoir de préservation des sérums vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale, mais surtout dans le cadre de la posologie minima, au-dessus de laquelle l'augmentation des doses n'amène pas dans les résultats des améliorations proportionnelles. Ces données expérimentales sont à rapprocher des remarques faites récemment par de multiples cliniciens, qui estiment qu'il est inutile d'accroître démesurément les quantités de sérum dans le traitement des diphtéries graves, au-dessus des doses moyennes, dont le maximum d'efficacité a été consacré par l'empirisme clinique.

4° — La vitesse de floculation d'un sérum ne semble pas influencer d'une manière appréciable le pouvoir préventif de ce sérum vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale.

5° — A titre antitoxique égal, un sérum à la fois antitoxique et anti-microbien exerce, vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale, une prévention un peu plus active qu'un sérum purement anti-toxique.

6° — Dans les mêmes conditions, le sérum mixte, antitoxique et anti-microbien, du moins tel que nous l'avons obtenu par injections répétées de bacilles diphtériques sous la peau d'un cheval déjà hyperimmunisé par l'anatoxine, n'exerce qu'un effet curateur très légèrement supérieur à celui que produit un sérum purement anti-toxique.

7° — Le titre anti-toxique du sérum, et la précocité de son application, sont, dans l'état actuel de la science, les deux conditions primordiales de son efficacité.

Vu : bon à imprimer,

Le Président :

Dr AUBERTIN.

Vu : Le Doyen :

Pierre MAURIAC.

Vu et permis d'imprimer, Bordeaux le 10 juillet 1934

Le Recteur de l'Académie :

A. TERRACHER

BIBLIOGRAPHIE

ABT. — Le titre antitoxique et la valeur des sérums antidiphtériques.
Bulletin de l'Institut Pasteur, T.XX, p. 305 et 353 - 1922.

AMERICAN JOURNAL OF OBSTETRIC. — Août 1895. Traitement de la diphtérie
d'après les principes antiseptiques.

ANDERSON. — Naagra iakttagelsei fraan difteriepidemien i Stockolm underaaren 1903 oct. 1904. — *Hygiea* - déc. 1904.

ANDRÉ. — Propriétés parasécifiques du sérum antidiphtérique. *Revue Médicale de l'Est*, 15 août 1900.

D'ANTONA. — 1) L'anatoxine diphtérique — Comptes-rendus de la Soc. de Biologie T. CIV, N° 15, p. 32 - 1930.

2) Pouvoir floculant et immunisant de l'anatoxine dipht. C. R. Soc. de Biol. T. CIV, N° 30 - 1930.

3) La production de la toxine diphtérique d'après les modifications apportées par Ramon à la préparation des bouillons de culture. *Presse Médicale*, 1^{er} février 1930.

ARAOZ ALFARO. — Les nouveaux traitements de la dipht. *Ann. del Circulomed, Argentine* — XVII — 10 et 11 - 1894.

ARLOING. — 1.) La sérumthérapie à Lyon — *Lyon Médical*, 10 fé. 1895.

2.) Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets thérapeutiques du sérum anti-dipht. — *Académie de Médecine*, 27 juin 1895 et *Acad. des Sciences*, 19 juin 1899.

3.) Etude sur le sérum antidipht. et son action antitoxique.

Archives internationale de méd. expérimentale, V - 5-6 1899.

ARLOING ET NICOLAS. — Sur la production de l'antitoxine dipht. *Soc. de Biol.* 1901.

AROMA. — La sérothérapie antidiph. - *Policlénico*, XXXV - p. 698 - 1928.

- ARONSON. — 1.) Immunité contre la dipht. conférée à des lapins par des injections de sérum de chiens rendus réfractaires à la même maladie. *Berl. Klin. Woch.* 23 janv. 1892.
- 2.) Wertere Untersuchonig uber dipht. una d. dipht. antitoxine. *Berl. Klin. Woch.* 9 avril 1894.
- ASAKAWA. — 1.) Sur l'infection diphtérique expérimentale et la question de la bacillémie dipht. — *Soc. de Biol.*, 28 janv. 1933.
- 2.) Immunisation du lapin par des échantillons d'anatoxine dipht. de valeur antigène différente — *Soc. de Biol.*, 1^{er} avril 1933.
- D'ASTROS. — 1.) L'intubation dans le croup, avant et depuis la sérothérapie — *Revue mensuelle des maladies de l'enfance*, sept. 1896.
- 2.) La sérothérapie antidipht. — *Académie de Méd.*, 21 avril 1903.
- 3.) 8 années de sérothérapie à Marseille — *Acad. de Méd.*, 21 avril 1903.
- AUBERTIN E. et TEYSSANDIER J. — 1.) De l'influence de la richesse en unités antitox. et de l'avidité du sérum andipht. sur la valeur de la préservation exercée par ce sérum contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées — *C. R. soc. de Biol.* - CIX, p. 387 - 1932.
- 2.) Recherches expérimentales sur le pouvoir de préservation du sérum A. D. préparé soit par l'anatoxine, soit par la toxine, vis-à-vis du pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées — *C. R. soc. de Biol.*, CIX, p. 382 - 1932.
- AUBINIÈRE. — Contribution à l'étude de la dipht. prolongée — *Thèse de Paris* 1903.
- AUERBACH. — Sur un cas de dipht. traité par le sérum A. D. concentré — *Cent. Bl. f. Immu.*, 2 mai 1896.
- AVIRAGNET et APERT. — Indications et mode d'emploi du sérum A. D. — *Gazette des hôpitaux*, 24 juillet et 31 juillet 1897.
- AVIRAGNET, LEREBOUTET et MARIE. — Traitement de la dipht. par injection de sérum — *Soc. Médicale des Hôpitaux de Paris* 1921.
-
- BAAR. — Recherches comparatives sur l'action des sérums homologues et hétérologues dans la dipht. — *Berl. Klin Woch.*, N° 36, p. 1545 - 1932.

BAAR et BENEDICT. — Traitement de la dipht. maligne par le sérum A. D. humain. — *Congrès international de pédiatrie*, 20 au 22 juin 1932.

BABONNEIX. — Sérothérapie antidipht. — *Soc. de Pédiatrie*, 1909.

BAGINSKY. — 1.) Traitement de la dipht. par l'antitoxine — *Soc. de Médecine berlinoise*, 25 juillet 1894.

2.) Die serumtherapie der Dipht. — *Berlin* - 1895.

3.) Nouvelles recherches sur la sérothérapie antidipht. — *Arch. f. Kinder.* — XXIV - 5-6 - 1898.

4.) Dipht. et croup diphtérique — *Vienne* 1898.

BALLAN. — Contribution à l'étude du traitement des paralysies dipht. par le sérum A. D. — *Thèse de Bordeaux* 1901.

BALLET. — Controverses actuelles sur le sérum antidipht. — *Gazette médicale de Nantes*, 1^{er} août 1932.

BANDI. — Le sérum A. D. bivalent et le traitement local de la diphtérie — *Policlinico*, 8 juillet 1906.

BARBIER. — 1.) Recherches bactériologiques sur la dipht. — *Soc. Méd. des Hôp.*, 29 oct. 1897.

2.) Traitement des dipht. — *Soc. de Thérapeutique*, 25 mai 1898.

3.) Sérothérapie intensive dans la dipht. — *Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 14 juin 1901.

4.) Statistiques de 800 cas de diphtéries à l'hôpital Herold du mois d'avril au mois de nov. 1903 — *S. M. des H.*, 17 juin 1904.

BARBIER et ULLMANN. — La diphtérie - 1898.

BARDACH. — Etude sur la diphtérie — *Ann. de l'Institut Pasteur*, N° 40, p. 43, 1895.

BARTHÉLÉMY. — Influence de la voie d'introduction sur le développement des effets préventifs et curatifs des sérums antitoxiques. Etude expérimentale — *Thèse de Lyon* 1902.

BASSI. — Contribution à l'étude de la sérothérapie A. D. — *Pediatria*, janv. 1897.

BASHFORD. — Relations quantitatives et qualitatives de toxine et antitoxine dipht. — *Lancet*, 17 oct. 1903.

BAUDOIN. — La Dipht. à l'hôpital Trousseau — *Thèse de Paris* 1907.

- BAYEUX. — La Dipht. avant et depuis 1894 avec les résultats statistiques de la sérothérapie sur 200.000 cas — *Thèse de Paris* 1899.
- BEHERING. — 1.) La Diphtérie — *Berlin* 1901.
2.) Die Statistik in der Hellsorumfrage — *Marburg* 1895.
- BEHERING et BOER. — Dosages de solutions d'antitoxine diphtérique — *Deutsch med. Woch.*, 24 mai 1894.
- BEITER. — Traitement de la D. par le cuivre — *Janus*, sept.- oct. 1896.
- BELFANTI et CARBONE. — Contribution à l'étude de l'antitox. dipht. — *Arch. des Sciences médicales*, XXII, I, 1898.
- BENHAMOU, CALMETTE ED. et FLOGNY. — Injections intrarachidiennes de sérum A. D. dans les diphtéries malignes — *Paris médical*, 28 avril 1923.
- BERLIN. — Ueber intravenoese und intramuskulare ana vendum Loer Serumcosen bei der Behandlung, Dipt. — *Deutsch. Med. Woch.*, XXXVI, page 210, 1910.
- BERTIN. — Traitement de la dipht. par le sérum de cheval non immunisé — *Nantes*, 1895.
- BERNHEIM. — 1.) De l'infection mixte dans le dipht. — *Zeitsch. f. Hyg.*, XVIII — 3 — 1894.
2.) Du rôle du streptocoque dans l'infection dipht. mixte expérimentale — *Arch. f. Hyg.*, XXVIII — 2 — 1897.
- BESREDKA. — Essai d'épuration des sérums thérapeutiques — *C. R. Acad. des Sciences* — CLXX — p. 1628 — 1920.
- BESSEMAN, RAMON et de POTTER. — Sur l'apparition et l'évolution de certains anticorps chez les chevaux injectés par différentes voies au moyen de divers antigènes dipht. — *Annales de l'Institut Pasteur*, N° 4, p. 358 — 1931.
- BEYER. — Ueber die intravenoese Anwendung des Diph. Heil-sérums — *Munch. Med. Woch.* LX — p. 1867 — 1913.
- BIFULCO-CARLO. — Sur la valeur des sérums antidiphtériques doués exclusivement de pouvoir antitoxique — *Nord Médical* - N° 761. - 1^{er} nov. 1931.
- BIGGS. — Les effets du sérum antidipht. — *Acad. de Méd. de New-York*, 4 avril 1895.

- BING et ELLERMANN. — Des statistiques diphtériques. — *Thérap. Monasch*, août 1904 et mai 1904.
- BISSON. — Injections intraveineuses d'antitoxine dans la Dipht. — *Lancet* - II - p. 609 - 1906.
- BLASI et RUSSO TRAVALI. — Sur les associations microbiennes dans la diphtérie — *Annales de l'Institut Pasteur* - juillet 1896.
- BLECKMANN. — La diphtérie — *Journal de Médecine*, N° 21, 1927.
- BLUM. — Etude statistique et comparée de la Dipht. à l'hôpital Trousseau — *Thèse de Paris* 1904.
- BOGGESE. — Diagnostic et traitement de la dipht. — *Amer. prat. and news*, 1^{er} mai 1904.
- BONNET. — Considération sur une épidémie de dipht. — *Thèse de Montpellier* - 1895.
- VON BORMANN. — Données pratiques sur la sérothérapie — *Mediz. Klinisch*, N° 6, p. 206, 1934.
- BOSC. — Résultats obtenus à la clinique de Giesen avec l'emploi du sérum antidiphtérique - 1895.
- BOTTICHER. — Nouvelles observations sur l'efficacité du sérum A. D. — *Deutsh. Med. Woch*, 6, 13 et 20 janv. 1898.
- BOUCHET. — Traitement de la Dipht. par les injections massives de sérum — *Thèse de Paris* 1920.
- BOUCHET. — Les acquisitions récentes sur le phénomène de floculation et le titrage de l'antitoxine et de la toxine dipht. — *Thèse de Montpellier* 1926.
- BOUDREAU. — En face de la neo-diphtérie — *Journal de Méd. de Bordeaux* N° 11 - 1930.
- BOURGET. — 1.) Traitement actuel de la Dipht. — *Therap. Monast*, janvier 1906.
2.) Trois années d'observation de la dipht. à l'hôpital cantonal — *Soc. vaudoise de méd.*, 7 mai 1910 et *Rev. de la Suisse romande* - XXX - N° 6 - 1910.
- BRANDEBERG. — Sur le problème du traitement de la dipht. — *Schweizerisch mediz. Woch*, p. 65, 9 janv. 1932.

- BRAYMER. — The antiseptic versus the antitoxi. treatment of dipht. — *Journal of the ameri. med. associ.*, 27 nov. 1897.
- BROECKAERT. — Séroth. de la dipht. — *Bull. de la soc. belge d'otolaryngo.*, V - I - 1900.
- BROSSARD. — Sérothérapie et prophylaxie de la dipht. — *Soc. de sciences médicales de Poitiers*, 1898.
- BROWN. — Dipht. and its associats — *Londres* 1895.
- BRUNON. — La Dipht. à l'hospice général de Rouen de 1892 à 1901 — *Acad. de Méd.*, 1^{er} juillet 1901.
- BUCHNER. — Du mode d'action de l'antitoxine de Behering — *Berlin Klin Woch.*, 22 janv. 1894.
- BUNDESEN. — La dipht. à Chicago. — *Publ. Health. réf.* page 2447, oct. 1927.
- BUNING. — La dipht. nature, étiologie, sérothérapie — *Vienne* 1901.
-
- CADENAULE et GINESTOU. — Paralyse dipht. et sérothérapie; guérison — *Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux* - 9 déc. 1927.
- CAIRNS. — Traitement de la dipht. par injection intraveineuse de sérum antitoxique. — *Lancet* - 20 déc. 1902.
- CALMETTE. — De la valeur des injections hâtives et massives de sérum immunisateur dans les infections — *Bulletin médical* - N° 55 - 1901
- CAMP et SCHOLTZ. — Nouveaux faits relatifs au traitement de la dipht. par le sérum antitoxique. — *Mittel aus den Hamburg Staatskankenhausen* - II - 1 - 1898.
- CANON. — 1.) La sérothérapie diphtérique — *Deuts. Mid. Woch.*, 11 juin 1894.
- 2.) Les Associations microb. dans la dipht. — *Deutsch Zeitsh. f. Chir.*, XXXVII - p. 578 - 1893.
- Clar*, XXXVII - p. 578 - 1893.
- CAO. — La dipht. in Cagliari nel decennios 1892-1901 — *Giorn. della reale soc. ital. d'igiene* - février 1903.
- CAPITAN. — La serotherapie intensive dans la dipht. — *Acad. de Méd.*, 1922

- CARLSEN et HEILBERG. — La durée des cas mortels de dipht. dans les villes danoises, Copenhague excepté, pendant la période 1895-1901 — *Zeitsch. f. Hyg. und. Infect.* XLIII - 3 - 1903.
- CARNOT, RATHERY et HARVIER. — La sérothérapie A. D. — *Précis de Thérapeutique* 1926.
- CARRIÈRE. — Traitement de la dipht. par la méthode de Roux, Martin et Chailloux — *Montpellier médical* 27, oct. 1894.
- CASSOUTE. — 1.) Serorésistance de certaines dipht. actuelles — *Soc. de Pédiatrie*, 19 mars 1929 et *Sud Médical et Chirurgical*, 15 février 1931.
- CATHALA. — Sur un cas de dipht. — *Bulletin de la soc. méd. des hôpitaux de Paris*, p. 281, 10 mars 1927.
- CAURESCASSE. — La question de la dipht. — *Médecine pratique*, N° 131, janv. 1929.
- CHAMBON. — Traitement des paralysies dipht. par le sérum A. D. — *Année Médicale de Caen* - mai 1905.
- CHANTEMESSE. — Sur la valeur du sérum antidipht. et sur les causes de la mortalité dans les cas de diphtérie du Bastion 29. — *S. M. des Hôp. de Paris*, 17 mai 1901.
- CHARY. — La mortalité en Europe par dipht., avant et depuis l'application de la sérothérapie. Etude statistique — *Thèse de Paris* 1900.
- CHEVALIER. — Contribution à l'étude de la sérothérapie A. D., dans le département de la Somme — *Thèse de Paris* 1897.
- CHOLAPINA. — Zur Frage der Flockungasäviditat des Antidiphtherieserum — *Zeitsch. f. Imm.* LVI - P. 7 - 1928.
- CHRISTENSEN. — Le bacille diphtérique — *Copenhagen* 1924.
- CLARET. — Réflexions au sujet de quelques épidémies récentes de diphtérie — *La médecine internationale* - sept. 1927.
- COBBET. — 1.) Recherches expérimentales sur la valeur relative des diverses méthodes d'immunisation des chevaux pour obtenir du sérum A. D. — *Journal of patho and. bacterio*, janv. 1898.
2.) Résultats du traitement de la dipht. par l'antitoxine, à Londres, comparés à ceux de Paris et de Berlin — *Lancet*, 3 déc. 1898.
- COHN. — Erfahrungen uber Serum behandeltein dei dipht. — *Miteil aus den Grenzge, dei, Med. und Chir*, XIII - 4-5 - 1904.

- COMBY. — 1.) Valeur thérapeutique de la sérothérapie dans la dipht. — *XIV^e congrès international de médecine, Madrid* - avril 1903.
- 2.) Paralysies dipht. guéries par le sérum A. D. — *Arch. de méd. des Enfants*, juillet 1904.
- 3.) Traitement de la dipht. en clientèle par le nouveau sérum purifié de l'Institut Pasteur — *Soc. méd. des Hôpitaux*. — Avril 1926.
- 4.) Les avantages du sérum A. D. purifié — *Evolution thérapeutique* - p. 125 - mars 1927.
- 5.) Les doses raisonnables de sérum A. D. — *La clinique*, N° 125, p. 177 - mai 1929.
- 6.) Traitement de la dipht. — *S. M. des Hôpitaux*, 8 avril 1932.
- CONCETTI. — Les associations microbiennes dans la diphtérie en rapport avec la sérothérapie. — *Pediatrics*. Nov. 1898.
- II^{me} Congrès d'hygiène et de démographie. Bruxelles 1903. — Le la valeur du sérum A. D. au point de vue prophylaxie.
- Concours Médical. 10-3-1929 (page 751). — La dipht. et son traitement.
- CONIL. — Le dogme des hautes doses de sérum A.D. — *Provence médicale* n° 9. Juin 1932.
- COSCI. — Le sérum A. D. employé à titre préventif et curatif dans la commune de Massi de Sierra. — *Atti dell'Acade. dei Fisco*. — XIII-6-1901.
- COUNCILMANN, MALTNY ET PEARCE. — Etude de la bactériologie et de la pathologie de 220 cas mortels de diphtérie. — *Journ. of the Boston soc. of med.* 18 déc. 1900.
- COZZOLINO. — Conclusion sul la dipht i seroterapia, ricavate della relazione presenta al Prof. Bacelli. — Morgagni — Mars 1895.
- D. CRAIGH JOSEPH. — Considérations sur l'efficacité de l'antitoxine diphtérique dans le traitement de la dipht. — *Albany med. annals*. Janv. 1904
- CRESANTIQUES. — La nouvelle méthode dans le traitement de la dipht. — Thèse de Paris 1894.
- CRUCHET. — 1.) Sérothérapie et vaccination dans la dipht. — *Maroc Médical*. n° 85, p. 455. Juil. 1929.
- 2.) La diphtérie. — *Journal de patriciens* n° 40, p. 2261. Oct. 1929.

CRUCHET ET CANTORNÉ. — Traitement de la dipht. par la sérothérapie à hautes doses. — *Journal de Méd. et de Chir. de Bordeaux*, 17 Juin 1927 et *Gazette hebdomadaire des Sciences médicales de Bordeaux*, n° 32, p. 505. Août 1927.

CRUCHET, CANTORNÉ ET TRAISSAC. — 1). Traitement actuel de la dipht. — *La Médecine*. Février 1928.

2). Un cas de streptodiphtérie. — *Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux*. 1^{er} Juillet 1927.

CRUVEILHER. — 1). De la valeur thérapeutique des injections de sérum dans la dipht. suivant la dose et la voie d'introduction. — *Annales de l'Inst. Pasteur*. Janvier 1904.

2.) De la valeur thérapeutique de l'antitoxine dans le sérum A. D. — *Annales de l'Inst. Pasteur*. Avril 1905.

CUNO. — Dipht. heilsérum resultates. 1894-1900. — *Munch. méd. Woch.* 14 Mai 1901.

CURTJUS. — Bemerkingen zur diagnose und therapie der dipht. — *Munch. méd. Woch.* 8 Septembre 1903.

DALLMYER. — A propos du traitement de l'angine dipht. par le sérum. — *Woch. med. Wien*. 20 Mars 1897.

DAMEY. — La dipht. et son traitement. — *Concours médical*. 10 mars 1929.

DARIER. — Contribution à l'étude de la dipht. — *C. R. de la Soc. de Biolo.* 5 Nov. 1895 et *Thèse de Paris* 1895.

DAVID DAVIDOVICI. — Contribution à l'étude de la vaccination antidipht. et à l'étude de la durée de l'immunité conférée par l'anatoxine. — *Thèse de Paris* 1929.

DEBAILLON. — Contribution à l'étude de la sérothérapie A. D. — *Thèse de Lille* 1929.

DEBRÉ, RAMON ET BERNARD. — 1). Le sérum A. D. et son action thérapeutique. — Etude expérimentale. — Dédutions pratiques. — *Soc. méd. des Hôpitaux*, p. 366. 4 Mars 1932.

2). La sérothérapie A. D. — *Gazette méd. du Sud-Ouest*, n° 12, p. 417. Juin 1932.

- DEBRÉ, RAMON ET URHY. — Paralysies dipht. expérimentales. Essai de traitement par le sérum antidipht. — *Soc. méd. des Hôpitaux*. 6 Mars 1933.
- DEBRÉ, RAMON ET THIROLOIX. — Etude pathogénique de 40 cas de dipht. et essai de traitement. — *Soc. méd. des Hôpitaux*. 17 Juin 1931.
- DEFRIES. — L'anatoxine de Ramon. — *Bul. Health Journal*, p. 210. — Mai 1932.
- DEICHER ET AGULNIK. — Augmentation des dipht. anormalement graves. — *Deutsch med. Woch. L. III*, n° 20. Mari 1927.
- DELANGL. — Considérations sur les formes graves de la dipht. chez les malades non inoculés à temps et sur l'insuccès de la sérothérapie dans ces conditions. — *Thèse de Paris* 1904.
- DELBECQ. — Relation de l'épidémie de dipht. aux Huttes de Gravelines. — *Echo méd. du Nord*. 16 Juin 1901.
- DELEARDE, MINET ET BRÉCOURT. — Le traitement de la dipht. par les injections massives de sérum A. D. — *Province médicale*. XVIII, p. 501. 1907.
- DELILLE-ARMAND. — Importance des doses suffisamment élevées dans la séroth. de la dipht. par voie intramusculaire ou souscutanée. — *Soc. méd. des Hôpitaux*. XLIV. p. 380. 1930.
- DELILLE AR. et MADAME ROUDINESCO-WEILL. — 12 cas de dipht. malignes à l'hôpital Herold. — *Soc. de Pédiatrie*. 21 Janvier 1930.
- DELOT. — Statistiques du pavillon de la dipht. à l'hôpital des Enfants Malades. — *Soc. méd. des Hôpitaux*. 2 Déc. 1904.
- DELPY. — La dipht. marocaine. — *Bul. de la Soc. de Méd. et d'Hyg. du Maroc*. 13 Nov. 1929.
- DEMnitz ET SCHOLTZ. — La résorption des sérums thérapeutiques à concentrations albumineuses diverses. — *Klin. Woch.* XI, n° 14. 2 Avril 1932.
- DESLANDES. — Historique de la dipht. — *Journal du progrès des Sciences méd.* Tome I. p. 152.
- DEVILLE. — De l'utilité des injections intramusculaires de sérum dans la dipht. — *Soc. méd. des Hôpitaux*. 1921.
- DIEULAFOY. — Manuel de Pathologie interne ... 13^e édition. Tome II, p. 143.

- DOLD. — Dipht., dipht. toxique et angine dipht. toxique. — *Deutsch méd. Woch.* 14 Oct. 1927.
- DOPTER. — Action locale du sérum A. D. Sérum en pastille et antimicrobien. — *Soc. méd. des Hôpitaux.* 31 Mars 1905.
- DRASCHE. — Traitement de la dipht. par le sérum A. D. — *Soc. impéroyale des méd. de Vienne.* 25 Janv. 1895.
- DREGER. — Sur les limites d'action du sérum A.D. à l'égard des toxines du virus de la dipht. — *Zeitch. f. Hyg.* XXXVI. 2. 1901.
- DUBREUIL J. — Les sérums thérapeutiques purifiés. — *Thèse de Paris.* 1925.
- DUBOIS. — Sur la dissociation des propriétés agglutinantes et sensibilisatrices des sérums spécifiques. — *An. de l'Inst. Pasteur.* — Septembre 1902.
- DUCAMP. — Le traitement de la dipht. par le sérum, d'après la communication du docteur Roux. — *Montpellier Médical.* 6 Oct. 1894.
- DUCAMP, JAMBON ET BALMES. — La prétendue sérorésistance des dipht. actuelles. — *Archives de la Soc. de Méd. et de Biol. de Montpellier,* 28 mars 1930.
- DUMAS, RAMON ET SAID BILIAL. — L'anatoxine dipht. — *An. de l'Inst. Pasteur.* XL. p. 134. — 1926.
- DUNGERM. — Neutralisation de tox. dipht. par le sérum spécifique. — *Deutsch Méd. Woch.* 18 et 25 Février 1904.
- DUPERIÉ. — L'injection intrapéritonéale de sérum A.D. chez les enfants — *Gaz. hebdo. des Sciences médicales de Bordeaux,* n° 39. — Septembre 1924.
- DURBAN. — Statistique du Service de la dipht. à la clinique infantile de Toulouse du 1^{er} Novembre au 1^{er} Août 1900. — *Thèse de Toulouse.* 1900.
- DZIERGOWSKI. — 1). Procédé de détermination du pouvoir antitoxique du sérum A.D. — *Wratch.* 25 déc. 1897.
- 2). Sur la question des rapports entre le sérum A.D. et la toxine dipht. — *Archives des Sciences biolo. de St-Pétersbourg.* VI. 4. 1898.

3). De l'immunisation des animaux contre la dipht. et de la préparation du sérum A.D. — *Archives des Sciences biolo. de St-Petersbourg*. IX, — 3. 1902.

ENGELHART. — La dipht. à Marseille. — *Thèse de Paris*. 1897.

EMMERICH. — Les associations microbiennes dans la dipht. — *Munch. med. Woch.*, p. 888 — 1894.

EHRlich. — 1.) Ueber die Giftrompoten des dipht. Toxins. — *Bul. Med. Woch* — 31 Août, 7 et 14 Sept. 1903.

2.) Toxine et antitoxine. — *Munch med. Wah.* 18 et 18 août 1903.

EHRlich, KOSSEL ET WASSERMANN. — De la préparation et de l'emploi de l'antitoxine dipht. — *Deutsch med. Woch.* 19 Avril 1894.

EISELBERG ET SIEGLE. — Traitement précoce de la dipht. — *Wiener Klin. Woch.* n° 23, p. 775. Juin 1932.

ENGELMANN. — Erloge der Serumtherapie bei der Diphth. — *Oesterreich Sanitatswesen.* 49. — 1898.

ERoss. — Uber der mortalitad der Diph. und der kroup in der grosseren Staden ungarns mit kucksichtauf aufdie serumtherapie. — *Jahrb. f. Kind.* LX. 4. 1904.

ESCHERJCH. — 1). Traitement de la dipht. par le sérum A.D. — *Club med. de Vienne.* 27 Février 1895.

2). Etiologie et pathogénie des épidémies de dipht. T. I. p. 210. Vienne 1894.

D'ESPINE ET PICOT. — Traité pratique de maladies des enfants. — Page 210. — Baillères, 1900.

EUDEL. — La dipht. à Nantes depuis 1897. — *Thèse de Paris*. 1902.

EULENBURG. — De la sérothérapie de la dipht. — *Soc. de Méd. interne de Berlin.* — 15 feuillets. — 1895.

FABER. ... Influence de la sérothérapie sur la mortalité par dipht. — *Hospitalstidende.* — 13 Janvier 1904.

FABRY. — La séroth. antidipht. — *Liège médical*, p. 387. 19 Mai 1922.

- FAVREAU. — De l'extrême réserve à adopter dans la sérothérapie. — *Soc. de Méd. et de Chir. de Bordeaux*. — 7 Mai 1926.
- FEDINSKY. — Contribution à la question de la dose d'antitoxine dans la dipht. — *Jahrb. f. Kinder*, p. 274. — 9 Sept. 1911.
- FEIRABEN ET SCHUBERT. — 1.) Sur les variations de virulence du bacille dipht. — *Institut d'Hygiène de Tchécoslovaquie*. — Avril 1930.
2.) Recherches expérimentales effectuées avec des souches de bacilles provenant de dipht. malignes. — *Bul. de l'Inst. Pasteur* n° 20. — 31 Octobre 1930.
- FEIGE. — Du traitement de l'angine dipht. — *Thérap. Monats*. — Juillet 1894.
- FELS. — Dipht. und crupp. mit und ohne serum sehand. — *Wien. Med. Press*. — 18 et 25 Décembre 1904.
- FERRÉ ET ARNOZAN. — Pouvoir immunisant du sérum normal de cheval contre la dipht. — 3^e *Congrès de Méd. interne*. 1896.
- FERRY. — Peut-on compter sur le sérum de Roux pour guérir la dipht.
— *Actualités médico-chirur.* — Déc. 1931.
- FINAT. — La diphtérie. — *Thèse de Paris*. 1926.
- FINOT. — La querelle des sérums A.D. — *Revue thérap. des alcaloïdes*. N° 99, p. 22. — Février 1931.
- FISHER. — 1.) Téhrapeute suggestions in dipht. — *Méd. news*. — 18 Juillet 1903.
2.) La sérothérapie antidipht. — *Acad. de Méd. de New-York*. — 10 Nov. 1904.
- FISCHER. — Le praticien en face du problème de la sérothérapie. — *Concours méd.* — 10 Février 1932.
- FISK. — La diphtérie. — *Oklama med. associ*, p. 301. — Nov. 1926.
- FORSLUND-JHON. — La diphtérie et son traitement. — *Stockolm* 1894.
- FOURNIOLS. — Contribution à l'étude de la sérothérapie antidipht. — *Thèse de Paris* 1902.
- FRANÇOIS, dit JONCHÈRES. — Contribution à l'étude de la séroth. A.D. — *Thèse de Paris* 1894.
- FRANSSENN. — Sérums A.D. purifiés et non purifiés. — *Presse médicale*. — 28 Décembre 1927.

- FREUND ET STERBERG. — Procédé pour isoler l'agent curatif du sérum A.D.
— *Zeitch. f. Hyg.* XXXI, 3 1898.
- FRIEDMANN. — Le problème de la dipht. — *Klin. Med. Woch.* VII, p. 143
— 1926.
- FROELICH. — Diphtérie et sérums. — *Rev. méd. de l'Est.* — 1^{er} Sept.
1896.
- FROSH. — Présence de bac. dipht. dans les viscères d'enfants morts de
dipht. — *Zeitsh. f. Hyg.* XIII, p. 49. — 1893.
- FUNCK. — Manuel de sérothérapie antidipht. 1895.
-

- GANIAYRE. — Contribution à l'étude de la mortalité dans la dipht. —
Etude statistique et clinique. — *Thèse de Paris* 1904.
- GAROSTIDI MARCIAL. — 1). Contribution à l'étude de la séroth. A.D. —
Thèse de Paris 1929.
- 2). Sérothérapie intraveineuse dans l'angine dipht. maligne. —
Bul. méd. n° 10, p. 165. — 1^{er} Mars 1930.
- GARRIDO RUIS. — Contribution à l'étude de la dipht. — *Hsiglo médicale*
n° 3921, p. 301. — 1930.
- GATÉ. — Associations microbiennes dans la dipht. — *Lyon méd.* —
28 Février 1926.
- GATÉ et PAPACOSTAS. — Contribution à l'étude expérimentale des asso-
ciations microbiennes dans la dipht. — *Journal de Physio. et*
de Pathog. — Paris 1925.
- GAUTHIER. — La dipht. à l'hôp. Trousseau. — *Thèse de Paris* 1910.
- GENERSICH. — Streptocoque et bacil. dipht. — *Jahrb f. Kinder*
XXXVII, p. 233. — 1894.
- GERMONIG. — La séroth. A.D. à l'hôpital civil de Trieste. — Trieste, 1896.
- GERVAISÉ. — Du rôle et de la fréquence des infections pneumococciques
au cours de l'épidémie de dipht. de l'hiver 1926 et 1927. —
Thèse de Paris 1927.
- GIBSON. — Concentration de l'antitoxine pour l'usage thérapeutique. —
Journal of. biolo. chimist. — Janv. 1906.

- GILLET. — 1). Pratique de sérothérapie. — Paris 1895.
2). Le sérum A.D. — Soc. de Méd. de Paris. 1901.
- GILLOT. — Le sérum A.D. a-t-il perdu de son efficacité. — *Ped. pratique* — 25 Décembre 1931.
- GOEFFERT. — Retour offensif de la dipht. et ses causes. — *Revue méd. de l'Est* — 1930.
- GOTTSTEIN. — 1). Contribution à l'épidémiologie de la dipht. — *Thérap. Monats.* — Déc. 1901.
2). La périodicité de la dipht. et ses causes. — Berlin 1903.
3). Epidémiologie de la dipht. et de la scarlatine. — Berlin 1895.
- GOTTSTEIN ET SCHLEICH. — Immunité : Théorie infectieuse et sérum antidipht. — Berlin 1894.
- GOUGUENHEIM. — Traitement de la dipht. par le sérum de Roux. — *Soc. méd. des Hôpitaux* — 2 Mars 1895.
Sur la diphtérie de l'adulte. — *Soc. méd. des Hôpitaux* — 29 Janvier 1897.
- GOUGUENHEIM ET DUTERTRÉ. — La dipht. en 1897 au pavillon Daveine à Lariboisière. — *Soc. méd. des Hôpitaux* — 25 Fév. 1898.
- GRENET. — 1). Traitement de la dipht. — *Semaine méd. des Hôpitaux* — 31 Juillet 1932.
2). Conférences cliniques de méd. infantile. — Vigot, édit. 1933.
3). Diphtérie maligne. — *Gaz. méd. de France* n° 19. 1^{er} Nov. 1933.
- GRENET ET DELARUE. — Remarque sur la sérothérapie A.D. Action comparée des divers sérums. — *Soc. méd. des Hôpitaux*, p. 165. — Février 1927.
- GRENET ET MEZARD. — Dipht. malignes tardives. — *Soc. méd. des Hôp.*, p. 818. — 16 Juin 1933.
- GRIMIAUX. — Le traitement de la dipht. par injections à doses massives de sérum. — *Thèse de Lille*, 1907.
- GRUBERT ET PIRQUET. — Toxines et antitoxines. — *Munch. méd. Woch.* — 14 et 21 Juillet 1903.
- GRUNDY. — Dosage de l'antitoxine dipht. — *Britesh méd. Journal*, n° 3701, p. 1132 — 1932.
- GUAITA. — Nouvelle contribution à l'étude de la sérothérapie A.D. — *Corriere sanit.* — 10 mars 1895.

- GUIRAUD. — 1). Sur la marche de la dipht. dans le sud-ouest de France. — *Soc. de Biologie* — 21 Nov. 1896.
2). Considérations sur l'efficacité du sérum A.D. à propos de 13 cas de paralysies. — *Marseille méd.*, n° 25 — Sept. 1931.
-
- HALLÉ. — Enquête sur la sérothé A.D. — *Pédiatrie pratique*, n° 22. — Août 1931.
- HANSEMAN. — Effets et conséquences des injections de sérum A. D. — *Soc. de Méd. de Berlin*. — 28 Nov. et 5 Déc. 1894.
- HARVIER ET REQUIN. — Emploi de l'anatoxine. — *Paris Médical* — 8 Mai 1926.
- HAU ET REVOL. — Cinq nouveaux cas de panaris dipht. et d'inoculation sous-épidermique de la dipht. — *Lyon Médical* — 10 Août 1900.
- HAUSHALTER. — La sérothérapie. — 3^e Congrès de Méd. inter. Nanc. — 6 Août 1896.
- HECKER. — La mortalité par dipht. dans les grandes villes d'Allemagne et à Vienne de 1833 à 1893. — *Munch. méd. Woch.* — 30 Av. — 1895.
- HEIM. — Traitement de la dipht. par le sérum antitoxique. — *Soc. im. roy. des méd. de Vienne*. — 11 Janv. 1895.
- HEIDELBERG ET SIEGLE. — La spécificité de l'anatoxine. — *Soc. de Bio. CIV*, p. 37. — 1930.
- HENKE. — Essai de sérothérapie chez le cobaye. — *Arch. f. Path. An. und. Physio.* CLIV — 2 — 1898.
- HENNIG. — Sur le traitement de la dipht. — 14^e Congrès allemand méd. int. 9 Avril 1896.
- HERB. — The origine of toxine and its bearing upon the antitoxin theory. — *Améric. méd.*, p. 68 — 1929.
- HERIEM. — Contribution à l'étude de la sérothérapie. Sérum belge et sérum français. — *Thèse de Lille*, 1930.
- HESSE. — Le bacille dipht. agent de septicémie. — *Méd. deuts. Woch.* n° 25, p. 1096 — 1909.

- HEUBNER. — 1). Les résultats de la séroth. A.D. — 13^e Congrès de méd. intern. — Avril 1895.
- 2). Traitement de la dipht. — Congrès de Buda-Pesth, 1894.
- 3). Traitement de la dipht. par le sérum antitoxique. — *Jahrb. f. Kind.* XXXVIII — 2 — 3 — 1894.
- HILBERT. — 1). De la nature et du rôle de l'infection mixte dans la dipht. et ses rapports avec la séroth. — *Deuts. Arch. f. Klin. med.* LIX — 3 — 4 — 1897.
- 2). La dipht., son diagnostic bactériologique; succès de son traitement sérothérapique. — *Deutsh. Arch. f. Klin. med.* LVI. — 56 — 1896.
- 3). Des raisons pour lesquelles l'injection de sérum doit être pratiquée aussitôt que possible dans la dipht. — *Deutsh. med. Woch.* — 14 Avril 1898. •
- HOEN et TSHERTKOW. — Die flockung Method fur die Bestimmung der avidität von Diphtherieheil serum. — *Zetsch. f. Hyg.* 109, p. 375 — 1928.
- HOTTINGER ET LORENZ. — La répartition des âges de la dipht. — *Klini. Woch.* n° 32. — 6 Août 1932.
- HULEM. — A propos de la séroth. A.D. — *Thèse de Lille*, 1930.
- HULS. — Du traitement local de la dipht. — *Therap. Monats.* Sept. 1896.
- HUSLER. — Sur la dipht. maligne. — *Munch. med. Woch.* 24 Juillet 1931.
- IDRAC. — Contribution à l'étude de la préparation du sérum A.D. — *Thèse de Lyon*, 1896.
- IMMERWOL. — Dipht. et sérum. — *Bul. de la Soc. de Méd. de Jassy.* — IX. — 2 - 356 — 1895.
- INSTITUT SÉROTHÉRAPIQUE DE VIENNE. — Statistiques de la séroth. A.D. en Autriche de 1896 à 1897. — 1898.
- ISAAC G. — Les récentes discussions sur la séroth. A.D. — Sciences et thérapeutique. — Avril 1922.
- ISABOLINSKI et GITOWSKI. — Etude expérimentale sur les propriétés de l'anatoxine. — *Journ. de microb.* X, p. 373. — 1930.
-
- JACOTSKY. — Base rationnelle du traitement de la dipht. par le sérum A.D. — *Schwerzerische med. Woch.* — 11 Jul. 1931. N° 23.

JANVIER. — Antitoxine dipht. — *Thèse de Paris*, 1926.

JOSIAS. — Statistique de la dipht. à l'hôpital Bretonneau. — *Acad. de Médecine*. — 7 Octobre 1902.

KALTZ. — Traitement de la dipht. par l'antitoxine. — *Soc. de méd. berlinoise*. — 20 Juin 1894.

KASSOWITZ. — 1.) Traitement de la dipht. par le sérum antitox. — *Soc. imp. roy. de méd. de Vienne*. — 19 Janv. et 1 Fév. 1895.

2.) Le sérum A.D. — *Soc. imp. roy. de méd. de Vienne*. — 24 Juin 1893.

3.) L'anatoxine dipht. — *Deutsch. méd. Woch.* — 21 Juillet 1927.

4.) Résultats de la séroth. A.D. — *Thérap. Monats.* — Oct. 1902 et Juillet 1903.

KLEBS. — 1.) Du traitement de la dipht. par l'antitox. — *Deutsch. méd. Woch.* — 3 Mai 1894.

2.) Le traitement causal de la dipht. — *Hambourg*, 1894.

3.) Nouvelles observations sur le traitement de la dipht. — *Wien. méd. Woch.* — 28 Juillet, 4, 11, 18 et 25 Août et 1, 8 et 15 Septembre 1894.

KOHN. — Les causes de la mort dans la dipht. — *Amer. médecine*. — 10 Janvier 1904.

KOLLE ET PRIGE. — Sur la vitesse de neutralisation et de floculation du sérum A.D. et de son influence sur le pouvoir curatif. — *Med. Klin.* n° 5, p. 258. — 23 Févr. 1934.

KORTCHAK-TSCHEFOURKOWSKY. — De la périodicité des épidémies de dipht. dans les campagnes de Russie. — *XII^e Congrès de Méd. Moscou*. — Août 1896.

KORTE. — Sérothérapie A.D. — *Bul. Klin. Woch.*, n° 46, p. 1033. 1894.

KOSSEL. — 1.) Traitement de la dipht. par le sérum A.D. — *Zeitsb. f. Hyg.* XVII. — 3 - 1894.

2.) Sérothérapie de la dipht. — *Deutsch. méd. Woch.*, n° 43, p. 823 et n° 51, p. 947. 1894.

3.) Statistique de la dipht. — *Deutsch. méd. Woch.* 14 Avril 1898.

KOWALSKI. — Sérothérapie A. D. — *Soc. imp. roy. de méd. de Vienne*. — 17 Juin 1898.

- KUHM. — Compte-rendu de la Société des Nations à propos de la dipht. au cours de ces dernières années. — *Polzka Gaz. Laka. Varsovie*, n° 8, p. 145. — Février 1930.
- KUTSHER. — Bacilles diphtériques constatés au moyen de coupes dans le poulmon d'enfants morts de diph. — *Zeitsh. f. Hyg.* XVIII. — I - 1894.
-
- LACKI. — L'épidémiologie et la prophylaxie de la dipht. selon les recherches de ces dernières années. — *Polska. Gaz.* n° 37, p. 676. — 11 Septembre 1932.
- LAUNOIS. — Applications du sérum de Roux. — *Presse méd. belge*, LXI, p. 777 et 794 — 1909.
- LEENHARDT. — Statistiques du pavillon de la dipht. à l'hôpital des Enfants malades du 1^{er} Mai 1902 au 1^{er} Mai 1903. — *Soc. méd. des Hôp.* — 22 Janvier 1904.
- LE GENDRE. — Traitement de la dipht. par le sérum. — *Soc. méd. des Hôp.* — 14 Décembre 1894.
- LEGROUX-RAMON, DEBRÉ et THIROLOIX. — Mode de préparation d'un sérum A.D. obtenu, par l'injection au cheval, de germes virulents récemment isolés et résultat. — *C.-R. de la Soc. de Biol.* CVI, n° 4, p. 279. — 1931.
- LEMANT. — Vaccination et sérothérapie. — *Avenir méd.* n° 5. Mai 1934.
- LEMIERRE. — La dipht. et son traitement par le sérum. — *Thèse de Lille*. 1895.
- LEMOINE. — Virulence du bacille de Loeffler dans ses rapports avec les formes cliniques de l'angine dipht. — *Bul. Méd.* n° 51, p. 597. 1897.
- LEPINE. — La séroth. de la dipht. — *Semaine méd.* p. 573 — 1894.
- LE PLAY. — Statistique de la dipht. à l'hôpital des Enfants malades de 1894 à 1905. — *Soc. méd. des Hôpitaux* — 8 Déc. 1905.
- LEREBOULET. — 1). Remarques sur l'épidémie récente de dipht. et les causes de sa gravité. — *Acad. de Méd.*, p. 589 — 10 Mai 1927.
2). Pratique actuelle de la séroth. A.D. — *Acad. de Méd.*, 7 Nov. 1922. — *Paris Médical*, 5 Nov. 1921. — *Monde Médical*, 1^{er} et 15 Janv. 1923. — *Paris Midi*, n° 45, p. 279, 1927. — *Soc. de Pédiatrie*, 19 Mars 1929. — *Soc. méd. des Hôpitaux*, 1^{er} Mai 1931.

- 3). Les notions nouvelles relatives à la prophylaxie de la dipht. et à son traitement. — *Journées médicales de Paris*, 1926.
 - 4). Grippe et dipht. — *Monde Médical*, 1^{er} Octobre 1927.
 - 5). 3 leçons cliniques sur la dipht. — *Concours méd.*, p. 3301. — 18-9-1928.
- LEREBOULET ET DAVID. — 1). L'épidémie de dipht. à Paris de 1926 à 1927. *Paris médical* — Tome 59, N° 25, p. 543 — 1927.
- 2). Dipht. et pneumonie. — *Paris médical*, 15 avril 1927.
- LEREBOULET ET GOURNET. — Sur la dipht. — *Paris méd.*, 1^{er} janv. 1930.
- LESNE. — 1). Avantages du sérum A. D. privé d'une partie de ses albumines. — *Soc. méd. des Hôp.*, 16 mars 1926.
- 2). A propos de la séroth. A. D. par l'antitoxine purifié de l'Institut Pasteur. — *Soc. méd. des Hôp.*, 30 avril 1926.
- 3). Dipht. malignes et sérothérapie. — *Soc. méd. des Hôp.*, 11 mai 1931.
- LESNÉ ET MARQUEZY. — Le sérum A. D. purifié. — *Jour. méd. français*, oct. 1926.
- LESNÉ ET PAPILLON. — Valeur thérapeutique du sérum A. D. purifié. — *Journ. méd. français*, oct. 1926.
- LESNÉ — PAPILLON — DIRIART ET STIEFFEL. — Valeur thérapeutique du sérum A. D. purifié. — *Soc. méd. des Hôpitaux* — 3 mars 1927.
- LIGNIÈRES. — Contribution à l'étude des causes de l'insuffisante activité des sérums antidipht. — *Acad. de méd.*, 16 déc. 1930.
- LOYONI F. — La séroth. A. D. Etat actuel de la question. — *Bulletin méd.* N° 39, p. 675 — sept. 1931.
- LUCAS. — La dipht. — *New-Orléans méd. journ.*, déc. 1928.
-
- MADSEN. — 1). Détermination de la puissance du sérum A. D. — *Zeih f. Hyg.*, XXIV — 3 — 1897.
- 2). La constitution du poison dipht. — *Ann. de l'Institut Pasteur* — août 1899.
- MADSEN ET SCHMIDT. — 1). Titrage du sérum A. D. sur cobaye (injection sous-cutanée) et sur lapin (injection intraveineuse). — *C.-R. de la soc. de Biol.*, C. II, N° 36, p. 1091 — 1929.

- 2). Sur la détermination de la valeur curative du sérum A. D. — *C.-R. de la soc. de Biol.*, C. III, N° 4, p. 274 — 1930.
- MAILLET. — Enquête sur la sérothérapie A. D. — *Pédiatrie pratique*, N° 24 — 25 avril 1931.
- MARAIS. — Angine dipht. avec associations microbiennes. — *Année méd. de Caen* — avril 1896.
- MARFAN. — 1). Les angines dipht. malignes en 1901 et 1902. — *Soc. méd. des Hôp.*, 11 juillet 1902.
2). Sur l'efficacité et sur les doses des sérums A. D. — *Le nourrisson* — N° 6, nov. 1931.
3). Diagnostic et traitement du croup. — *Bull. méd.* N°s 96, 98 et 100 — 1903 et N°s 1 et 3 — 1904.
- MARFAN ET LE PLAY. — La dipht. à l'hôp. des Enfants Malades du 1^{er} mai 1904 au 1^{er} mai 1905. — *Soc. méd. des Hôp.*, 8 déc. 1905.
- MARFAN ET MÉNARD. — Statistique du pavillon de la D. à l'hôp. des E. M., de 1902 à 1903. — *Soc. méd. des Hôp.*, 22 janv. 1904.
- MARFAN ET LEMAIRE. — La dipht. aux E. M., du 1^{er} mai 1905 au 1^{er} mai 1906. — *S. M. des H.*, 15 fév. 1907.
- MARFAN ET BAUDOUIN. — La dipht. aux E. M., de 1906 à 1907. — *S. M. des Hôp.*, 17 janv. 1908.
- MARIDET. — Le sérum purifié dans la prophylaxie et le traitement de la dipht. — *Thèse de Paris* 1907.
- MARQUEZY. — Résultats fournis par l'emploi du sérum A. D. antitoxique, antimicrobien, concentré et désalbuminé. — *Acad. de Méd.*, CVI, N° 42, 29 déc. 1931.
- MARQUEZY — BOURDIN ET RONGET. — A propos de la sérothérapie A. D. De la purification des sérums et de leur concentration. — *Presse médicale* — N° 81, 11 oct. 1933.
- MARTIN L. — Les principales causes de la mortalité par dipht. depuis la sérothérapie. — *Bull. méd.* N° 33, p. 382. 1908.
2). Diagnostic bactériologique et traitement de la dipht. par le sérum A. D. — *Bull. méd.*, p. 1169. 1894.
3). Propriétés du sérum A. D. — *Soc. de Biol.*, 16 mai 1903.
4). Traitement de la dipht. à l'hôp. Pasteur. — 11^e congrès d'hygiène — Bruxelles 1903.

- 5). Etude clinique à propos de 443 cas de dipht. — *Soc. méd. des Hôp.*, 20 mai 1904.
- 6). Le sérum A. D. purifié. — *Soc. Méd. des Hôp.*, p. 674, N° 14. 1926.
- 7). Le sérum A. D. — *La clinique* — avril 1928.
- MARTIN, PREVOST et LOISEAU. — Examen comparatif des pouvoirs antitox. et agglutinagnt des sérums A. D. — Leur valeur thérapeutique. — *Soc. de Biol.*, 2 juillet 1910.
- MARTIN ET DARIER. — Traitement de la D. par le sérum A. D. — *Journal méd. français*, p. 32. 1920.
- MARTIN C. ET CHERRY. — Nature de l'antagonisme entre toxine et antitoxine. — *British. med. journal*, 15 oct. 1898.
- DE MARTINI. — Comportement du sérum A. D. filtré sur bougie. — *Réforma méd.*, 17 mars 1898.
- MASSEI. — Quelques cas de croup guéris par le sérum. — *Réforma méd.*, p. 595. 1894.
- DE MAURENS. — Les oscillations de la mortalité par dipht. sont-elles sous la dépendance immédiate des méthodes thérapeutiques ? — *Semaine méd.*, p. 401. 1901.
- MAYER. — Sérum et trachéotomie. — *Munch. med. Woch.* 21 nov. 1899.
- MEDICAL-PRESS. — 6 déc. 1899. — *Le sérum A. D. en Amérique.*
- MENDEZ ET GARCIAL. ... Nouvelles expériences démonstratives de la guérison de la dipht. sur cobaye par haptinogène et comparaison avec celles obtenues avec le sérum A. D. — *Semena méd.* N° 9 — 3 mars 1932.
- MERY. — Des associations microbiennes dans la dipht. — *Congrès périodique d'obstétrique et de pédiatrie.* — Marseille, octobre 1898.
- MERY WEILLE et PARTURIER. — 1.) Sérothérapie A. D. à hautes doses. — *Soc. méd. des Hôp.*, 3 mai 1902.
- 2). Sérothérapie intensive dans le traitement des angines graves — *Arch. de méd. des enfants* N° 9, p. 641. 1902.
- METIN. — Le bacille dipht. pullule-t-il dans les organes ? — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, sept. 1898.
- MEYER. — 1). Des modifications survenues dans l'évolution clinique de la dipht. sous l'influence du sérum A. D. — *Deutsch. Arch. f. Klin. Med.* LIX — 5, 6. 1897.

- 2). Sur la séroth. A. D. — *Soc. de Méd. de Berlin* — 9 juin 1909.
- 3) Recherches expérimentales sur la séroth. dans l'intoxication dipht. — *Berl. Klin. Woch.* N° 26, p. 1202. 1909.
- MEZARD. — Diphtéries malignes. — *Thèse de Paris* 1933.
- O'MILLAN. — Thérapeutique de la dipht. — *Romania med.* X, N° 229 — 15 nov. 1932.
- MILLET. — Anatoxine et dipht. — *Bruxeiles médical*, N° 16, p. 467, fév. 1929.
- MINET. — 1). Dipht. sérorésistantes. — *Bull. général de thérapeutique* — N° 4, p. 158, avril 1932. — *Nord médical* — N° 702, p. 361, mai 1929 et N° 708, p. 610, août 1929. — *Pédiatrie*, p. 174, juillet 1929.
- 2). A propos de la séroth. A. D. — *Progrès médical*. 13 déc. 1930, N° 51, p. 297.
- MIXWELL. — Injections intraveineuses de sérum A. D. — *Calif. State journ.* XI, p. 323 -- 1913.
- MOIZARD. — 231 cas de dipht. traités par le sérum antitoxique. — *Soc. méd. des Hôp.*, 7 déc. 1894.
- MOLINIE. — Séroth. intensive dans les dipht. graves. — *Thèse de Paris* 1901.
- MOLONEY ET FRASER. — Préparation de l'anatoxine et vérification de ses propriétés. — *Ann. de l'Inst. Pasteur.* XLII — 28, p. 1420 — 1930.
- MONGOUR. — Note sur les injections de sérum A. D. — *Gaz. hebdomad. des soc. méd. de Bordeaux*, 15 mars 1903.
- MONNIER. — La séroth. suivant les formes cliniques de l'angine dipht. — *Thèse de Paris* 1930.
- MONTEUX. — La sérothérapie A. D. Théorie, technique, résultats. — *Montpellier* 1895.
- MONTI. — 1). Traitement de la dipht. par le sérum A. D. — *Soc. imp. roy. de méd. de Vienne*, 8 fév. 1895.
- 2). Nouvelles observations relatives à la sérothérapie A. D. — *Arch. f. Kinder.* XXI — 1 — 3 — 1895.
- MORAX. — 1). Résultats du traitement A. D. par le sérum dans le canton de Vaud. — *Réunion générale des médecins suisses*, 4 mai 1895.
- 2). Note sur la mortalité de la dipht. dans le canton de Vaud et

à l'hôpital cantonal de Lausanne de 1897 à 1907. — *Rev. méd. de la Suisse Romande*, 20 juin 1907.

MORGENROTH. — Untersuchungen über die Bindung von Diphtheritoxin und antitoxin zugleich ein Beitrag zur Kenntnis der constitution der diphtheriegyfter. — *Zeitsch. f. Hyg.* XLVIII — 2 — 1904.

MORHARDT. — Epidémiologie de la dipht. — *Vie médicale* N° 18, p. 1051. 26 sept. 1928.

MORIACCA. — Traitement de la dipht. — *Albany méd. journ.*, fév. 1904.

MOURNIAC. — Traitement de la diphtérie par le sérum A. D. — *Thèse de Paris* 1905.

MUSY. — Recherches statistiques sur la dipht. à Lyon de 1901 à 1906. — *Thèse de Lyon*, 1908.

MYA. — La séroth. A. D. à l'Institut pédiatrique de Firenze. *Sperimentale* — f. 667, 1^{er} déc. 1894.

NADLER. — Etude statistique de l'évolution de la dipht., coqueluche, scarlatine et rougeole en Suisse. — *Thèse de Berne* 1903.

NELIS. 1^o. Atténuation et pouvoir antigène de la toxine dipht. traitée par diverses substances. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, p. 658. 1925.

2^o. Au sujet des propriétés de l'anatoxine dipht. — *Soc. belge de Biologie*, 28 juin 1930.

NETTER. — La séroth. A. D. dans les formes non diphtériques. — *Arch. de méd. de Provence* — N° 3, p. 82, mars 1929.

NICHOLSON. — Antitoxine intraveineuse dans l'angine dipht. — *Bull. méd. et chir. Maryland*, VII — p. 48 — 1915 et *Clifton méd. press*, II p. 44 — 1914.

NICLOT. — Une épidémie de dipht. dans un service de typhoïdiques. — *Rev. méd.*, avril 1904.

NICOLAS. — 1^o. Atténuation du bacille dipht. ayant subi la réaction agglutinante du sérum A. D. — *Soc. de Biologie*, 5 déc. 1896 et *Provence méd.*, 2 janv. 1897.

2^o. Pouvoir bactéricide du sérum A. D. — *Thèse de Lyon* 1896.

4^o. L'agglutination du bac. dipht. est-elle constante? — *Provence méd.*, 4 juin 1898.

- NIESSEN. — Bacille dipht. dans le sang et dans le sérum de Behering. — *Wien. méd. Woch.* 22 et 29 nov. 1902.
- NIKANOROV. — 1). Recherches chimiques et physiologiques sur la toxine et l'antitoxine dipht. — *Vratch. taout* 1896.
2). Préparation d'un sérum A. D. contenant une forte proportion d'antitoxine. — *Berl. Klin. Woch.* 16 août 1897.
- NOBÉCOURT et BABONNEIX. — Traité de méd. des Enfants. — *Masson* 1933.
-
- OKELL ET PARISH. — Virulence testing of. bact. Diph. its practical application. — *Journ. of. Hyg. London*, p. 355, nov. 1926.
- OLLIER. — Contribution à l'étude clinique et historique des épidémies de dipht. en France depuis 1826. — *Thèse de Paris* 1904.
- OPPENHEIMER. — Sur un cas de dipht. traité par l'antitoxine et terminé par la mort. — *Munch, med Woch.* 23 oct. 1894.
- ORNSTEIN. — Sur la valeur protectrice et curative du sérum purifié et non purifié. — *Paris médical.* — N° 41, p. 313, oct. 1928.
- ORTICONI. — Remarques sur la séroth. A. D. — *Actualités médicales* — p. 280 — 5 nov. 1931.
-
- PANE. — Communication sur le mécanisme d'action du sérum A. D. et de la toxine dipht. — 10^e congrès de méd. intern. Rome, oct. 1895.
- PAVLOVSKY et MAKOUTOW. — Méthode d'immunisation des chevaux pour obtenir le sérum A.D. — *Zeitsh. f. Hyg.* XXI — 3. — 1896.
- PENNA ET PERES AVENDAGNO. — Contribution à l'étude de la dipht. — 2^e congrès médical latino-américain — Buenos-Ayres — avril 1904
- PERREGAUX. — Etude de 248 cas de dipht. traités par le sérum A. D. — *Thèse de Paris* 1895.
- PERRIN. — Injection intramusculaire de sérum dans la dipht. — *Thèse de Paris* 1921.
- PETIT. — Le sérum A. D. : effets physiologiques et cliniques. — *Thèse de Paris* 1896.
- PETRONE. — Su di un siero dotato di azione precipitante sul siero A. D. — *Pediatrics*, nov. 1902.

- PEXA. — La dipht. à l'hôpital tchèque des E. M. de Prague. — *Sborn. Klin.* VI, 3, 1903.
- PFEIFFER. — Mode d'action et origine des substances curatives du sérum curatif et préventif. — *Kœnigsbourg* 1903.
- PHILLOWER. — Traitement spécifique de la dipht. — *Méd. Record.* 28 mars. 1903.
- PILLON. — Paralyse dipht. tardive guérie par le sérum A. D. — *Arch. de méd. des enfants*, p. 37. 1905.
- PIO FAO. — De la sérothérapie. — 6^e congrès de la soc. italienne de méd. int. Rome, oct. 1895.
- POIX. — Recherches cliniques et expérimentales sur le sérum A. D. — *Thèse de Paris* 1896.
- PONTICACCIA. — Un traitement local de la dipht. est-il nécessaire ? — *Arch. di path. e clin. infant* — mai, juin, juillet 1903.
- PONTICACCIA ET PASINEETI. — Un document pour l'histoire de la septicémie diphtérique — *Arch. di path. e clin. infant.*, février 1903.
- POREZ. — 1). Sérum A. D. français. — *Soc. de méd. du Nord*, juin 1931.
2). Le sérum A. D. français a-t-il perdu de son efficacité ? — *Presse médicale d'Egypte*, N° 228, sept. 1931 — *Echo méd. du Nord*, N° 33, 15 août 1931 — *Pédiatrie pratique*, N° 17, 15 juin 1931.
- POST. — La dipht. dans la province de Guelde au point de vue de la sérothérapie. — *Neder. Tydsch. voor. Geneesk* — 11 mai 1895.
- PRADEL. — A propos de deux cas d'angine dipht. guéries par la séroth. *France méd.* N° 51. 1894.
- PROCHAZKA ET FEIRABAND. — Détermination de la valeur immunisante de l'antitoxine D. X. — *Congrès intern. de Pédiatrie.* — Londres — Juin 1932.
- PURJEOZ. — Zur diphteriestatistik. — *Therap. Monats.*, juillet 1898.
-
- RABOT. — Prélude de la sérothérapie à Lyon. — *Lyon. méd.*, p. 527, 1894.
- RAHN. — La séroth. A. D. et ses statistiques. — *Thérap. Mond.*, février 1909.

- RAMBO. — Dipht. and lever present danger in India. — *The India med gaz.* N° 10, p. 575, oct. 1928.
- RAMON. — 1). Sérums antitétaniques et antidipht. purifiés. — *Ann. de l'Inst. Pasteur* — Oct. 1926.
- 2.) L'anatoxine dipht. et les anatoxines en général. *Journ. méd. franç.* p. 381, oct. 1926.
- 3). Sur l'anatoxine. — *Ann. de l'Institut Pasteur.* XXXIX, p. 1 à 21, janv. 1925.
- 4). De la valeur comparée de l'anatox. et d'un mélange tox. anti-tox. — *C.-R. Soc. de Bio.* XCVIII, p. 351, 1925.
- 5). Contrôle de l'anatoxine. — *Presse médicale* — 14 février 1925.
- 6). Sur la production de l'anatoxine. — *C.-R. Soc. de Biol.* — N° 26, p. 506 — 1926.
- 7). L'anatoxine D. — *Ann. de l'Institut Pasteur*, XLII, p. 959, 1928 — *Revue de Neurologie*, p. 538, 1925.
- 8). Sur la stabilité des propriétés de l'anatox. — *Soc. de Biol.* T. 98, p. 1504. 1928.
- 9). Sur le pouvoir flocculant et les propriétés d'une toxine rendue anatoxique (anatoxine). — *Acad. des Sciences* — 1^{er} déc. 1923. (Note présentée par Roux).
- 10). Sur la tox. et l'anatox. dipht. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, p. 4, janv. 1924.
- 11). Les sérums A. D. et antitétaniques purifiés et prophylaxie des accidents sériques. — *Soc. de Biol.*, LXXXVIII, p. 167. 1922. — *Presse médicale*, N° 21, p. 323. 1926.
- 12). L'anatox. dipht. — *Presse médicale*, N° 74. 16 août 1924.
- 13). Contribution à l'étude de la flocculation des mélanges de toxines et de sérum A. D. — *Presse médicale*, N° 50, p. 978. Juillet 1929
- 14). A propos de la production et des propriétés de l'anatoxine dipht. — *Soc. de Biol.* CI, N° 23, p. 842. 1930.
- 15). Sur l'appréciation des différentes propriétés de l'anatox. dipht. par la méthode de flocculation. — *Soc. de Biol.*, CIV, p. 141. 1930.
- 16). A propos des propriétés essentielles de l'anatoxine. — *Soc. de Biol.*, CIV, p. 938. 1930 — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XLVI, N° 5, mai 1931.
- 17). L'anatoxine dipht. — *Ann. de l'Inst. Pasteur*, XLVII N° 4, oct. 1931.
- 18). Le sérum A. D. et son action thérapeutique vis-à-vis de l'in-

- toxication dipht. expérimentale. — *Soc. de Biol.*, CVIII, N° 30, p. 488, oct. 1931.
- 19). Essai sur l'immunité antitoxique. — *Presse médic.*, p. 1437, 16 sept. 1933.
- RAMON — BESSEMAN ET DE POTTER. — 1). Le développement de certains anticorps au cours de l'hyperimmunisation du cheval par l'anatox. dipht. — *Soc. de Biol.* CIV — N° 15, p. 35. 1930.
- 2). Le développement des anticorps au cours de l'immunisation du cheval par divers antigène-dipht. — *Soc. de Biol.*, CVI — N° 12, p. 1104. 1931.
- RAMON ET DEBRÉ. — 1). Immunité antitoxique rapidement produite chez le cheval par injection sous-cutanée de germes dipht. vivants. — *Soc. de Biol.*, CVII, N° 23, p. 1084. 1931.
- 2). Le sérum A. D. et son action thérapeutique expérimentale. — *Soc. de Biol.* CIX, N° 8, p. 597. 1932.
- 3). Identité de l'action de deux sérums A. D. obtenus avec la toxine et avec l'anatoxine. — *Soc. de Biol.*, CIX, N° 8, p. 600. 1932
- 4). Le sérum A. D. et son action thérapeutique vis-à-vis de l'infection dipht. expérimentale. — *Soc. de Biol.* CIX, N° 5, p. 375. 1932.
- RAMON — DEBRÉ ET THIROLOIX. — 1). Pouvoir pathogène essentiel de bacilles dipht. isolés au cours de l'épidémie parisienne récente. — *Soc. de Biol.*, CV, N° 32, p. 526. 1930.
- 2). Sur l'aptitude toxigène des souches de bac. dipht. récemment isolées. — *Soc. de Biol.*, CV, N° 32, p. 528. 1930.
- 3). Sur le pouvoir floculant des toxines dipht. provenant de souches récemment isolées. — *Soc. de Biol.*, CV, N° 32, p. 530. 1930.
- RAMON — DESCOMBES ET VALOT. — Sur la baisse du pouvoir antitoxique provoquée chez l'animal producteur de sérum au moyen de substances non spécifiques. — *Soc. de Biol.*, C, p. 783. 1929.
- RAMON ET DJOURITCHICH. — Sur le pouvoir immunisant de l'anatoxine dipht. apprécié par la résistance à l'infection des animaux vaccinés et par le dosage de l'antitox. dans le sérum de ces animaux. — *Soc. de Biol.*, 1^{er} juillet 1933.
- RAMON — TIMBAL ET NELIS. — Valeur antigène déterminée par la floculation et pouvoir immunisant de l'antitox. chez l'homme. — *Soc. de Biol.* 23 avril 1932.
- RAMON ET GRASSET. — La réaction de floculation et le dosage du pouvoir

antitoxique du sérum A.D. purifié. — *Soc. de Biol.* N° 96, p. 436.
16 juillet 1926.

RAMON ET ZOELLER. — Acquisitions théoriques et pratiques sur l'anatoxine. — *Paris méd.*, p. 457, déc. 1926.

RANGLARET. — La dipht. à l'Inst. Pasteur. — *Thèse de Paris* 1927.

RANKE. — De la dipht. dans la scarlatine. — *Munch med Woch*, 2 oct. 1896

RANSONN. — Paralyxie dipht. et antitox. — *Journal of Path and bact.*,
juillet 1900.

RAUCHFUSS. — Résultats de la séroth. A. D. — *Klin. Gaz. Botkina*. 3, 10,
17 nov. 1899.

RAUGI. — Valeur et origines de la sérothérapie A. D. — *Bull. méd.* N° 97,
p. 1067. 1894.

REICHE. — Infections mixtes dans la dipht. — *Cent. f. Im. méd.*, 19 janv.
1895.

RENAULT J. — A propos du sérum A. D. Nécessité d'un traitement précoce
et efficacité du sérum actuel. — *Acad. de Méd.*, p. 188, 7 oct. 1930.

RENDU. — Traitement rationnel de la dipht. par la chaleur. — *Lyon méd.*
N° 3. 21 janv. 1912.

RENON ET TIXIER. — Sérum A. D. — *Soc. méd. des Hôp.*, p. 260. 1906.

REVILLIOD. — 1). Note sur quelques cas de dipht. traités par la sérothérapie. — *Revue de la Suisse Romande*, février 1895.

2). Mortalité par dipht. et sérothérapie. — *Revue méd. suisse*,
juin 1904.

REYMOND. — Contribution à l'étude du traitement de la dipht. — *Thèse de Lausanne* 1905.

RHOADS. — Préparation commerciale des tox. et antitox. dipht. — *Journal of Amér. med association*. — Tome 90 — N° 4, p. 254, janv. 1928.

RICHARDIÈRE. — 1). Statistique de la dipht. à l'hôpital Trousseau. — *Soc. méd. des Hôp.* 15 et 22 avril 1898.

2). Remarques sur 1778 cas de dipht. — *12^e congrès intern. de méd. Paris*, avril 1900.

RIESE. — Bietrage zur serumtherapie bei dipht. — *Arch. f. Kinder*. LVII
— 4 — 1898.

- RIETSCHEL. — 1.) Sérothérapie de la dipht. dans la pratique. — *Munch med. Woch* N° 49, p. 1927, déc 1933.
2.) Le sérum A. D. est-il réellement vain dans la dipht. ? — *Med. Klin.* N° 15, p. 518, avril 1934.
- RITTER. — Du traitement de la dipht. — *Therap. Monats*, juillet 1894.
- RITZ. — Sérum A. D. — *Soc. de Biol.*, juillet 1903 et *Soc. de Péd.*, 19 juin 1904.
- ROBERT. — La séroth. de la dipht. à Madrid. — *Congrès de Gyn. et de Péd.*, août 1895 et 13^e *cong. de méd. de Paris*, avril 1900.
- ROGER. — Des applications des sérums sanguins au traitement des maladies. — 3^e *congrès français de méd. intern. Nancy*, août 1896.
- ROGER. — Essai sur les dipht. toxiqués à l'hôp. Trousseau. — *Thèse de Paris* 1897.
- ROLLESTON. — Quelques aspects du traitement de la dipht. par le sérum. — *Practitioner* — Mai 1905.
- RONGET. — Le sérum A. D. purifié ; étude chimique et thérapeutique. — *Thèse de Paris* 1933.
- ROUMAILLAC. — Réflexions sur la virulence de la dipht. — *Journal de Méd. de Bordeaux*, N° 22, p. 607, 1932.
- ROUX. — 1.) Sur les sérums antitox. — Traitement de la dipht. par un sérum antitoxique. — 8^e *Congrès intern. d'hyg. et de démographie*. — *Buda-Pesth.* 1^{er} sept. 1894.
2.) Contribution à l'étude de la dipht. — *An. de l'Inst. Pasteur*, N° 9, p. 611, sept. 1894.
3.) Traitement de la dipht. par un sérum antitox. — *Sem. méd.* p. 405, 1894.
4.) Sur les sérums antitoxiques. — *An. de l'Inst. Past.* p. 722, 1894.
5.) Quelles sont les meilleures méthodes pour mesurer l'activité d'un sérum — 11^e *Congrès inter. d'hyg. et de démogra.* — Bruxelles sept. 1898.
6.) A propos de la sérothérapie A. D. — *Progrès méd.* 28 mars 1931 et *Pédiatrie* N° 4, avril 1931.
7.) Communication sur la séroth. A. D. — *Paris méd.* N° 51. 23 déc. 1933.
- ROUX et MARTIN. — Contribution à l'étude de la dipht. Sérothérapie. — *An de l'Inst. Pasteur*, p. 615, sept. 1894.

- ROUX, MARTIN et CHAILLOU. — 300 cas de dipht. traités par le sérum A. D. — *An de l'Inst. Pasteur* p. 640, 1894.
- ROUX et YERSIN. — Contribution à l'étude de la dipht. — *Paris méd.* N° 51, 23 déc. 1933.
- ROGER. — The antitox. treatment of dipht. with à plea for rational dosage in treatment and immunizing. — *Procecd of the Philadelphia county méd. soc.* — février 1905.
- ROZET. — Résultats de la séroth. à l'Hôtel Dieu d'Orléans. — *Thèse de Paris* 1904.
- DE RUDDERS. — Dipht. et milieu social. — *Deutsh méd. Woch.* N° 10 p. 192. — 9 mars 1928.
- RUDOLF. — Emploi de l'antitoxine dans le traitement de la dipht. — *Brit. méd. journ.* — 9 mai 1903.
- RUELLE. — Etude expérimentale des sérums parisiens et bruxellois. — *Presse méd.* N° 71 — 6 sept. 1933.
-
- SACHS. — Traitement de la dipht. par injection intraveineuse d'antitoxine. — *J. Mut. méd. soc. des Grands Rapides.* — XXI. p. 252 1922.
- SAINT-GIRONS. — Emploi de l'anatoxine — *Concours médical.* p. 2441. 24 sept. 1926.
- SAINT-PHILIPPE et TOCHEPORT. — Sur la séroth. A. D. *Congrès de gyn. et obst.* — 9 août 1895.
- SALUS. — Sur l'épidémiologie et la prophylaxie de la dipht. maligne. — *Méd. Klin* N° 15 — 8 avril 1932.
- SCHMIDT. — 1.) Préparation et innocuité de l'anatoxine. — *Séc. de Biol.* C II N° 34.
2.) Flocculation des mélanges de toxine et de sérum A. D. à affinité différentes pour la toxine. — *Soc. de Biol.* C II N° 34 p. 879. 1930.
- SCHON LADNIEWSKY. — Sur la sérothérapie de la dipht. — *Jahrb. f. Kinder.* LX. 2. 1904.
- SCHOPF. — Sérothérapie de la dipht. — *Soc. Imp. roy. méd. de Vienne.* — 10 juin 1898.
- SCHUMANN. — Traitement de la dipht. — *Allg. méd. centr. Ztg.* — 27 févr. 1901.

- SCHREINER. — Injections intraveineuses de sérum dans la dipht. — *Munch. méd. Woch.* N° 14 p. 567. — 6 avril 1930.
- SCHWARTZ. — L asérothérapie A. D. actuelle. — *La méd. d'Alsace-Lorraine.* — 16 juillet 1927.
- SCHODOWSKY et CHALAPINA. — Recherches sur l'anatoxine. — *Centr. f. Bakt.* CIII - p. 200 - 1927.
- SEGAR. — Traitement des angines dipht. malignes. — *Progrès méd.* N° 27. p. 238. — Juillet 1931.
- SEIGE HOSSOYA. — Sur la nature de la tox. dipht. — *Soc. de Biologie.* — 27 oct. 1928.
- SELIGMANN. — Epidémiologie de la diphtérie en Berlin. — *Deutsch. med. Woch.* LVI. N° 10. 787. — 7 mars 1928.
- SELINOV. — Action de sérum A. D. sur la tox. dipht. — *Arch. des sciences biol. de St-Petersbourg.* VII. 4. 1899.
- SETTI. — 2 graves cas de croup diphtériques guéris par le sérum. — *Gaz. degli Osped.* — 18 nov. 1900.
- SEVESTRE. — Statistique de la dipht. à l'Hôpital des Enfants Malades. — *Bulletin médical.* p. 591. 1896. — *Soc. méd. des Hôp.* — 16 juillet 1897 et 1^{er} mars 1898.
- SEVESTRE et MESLAY. — Résultats du traitement de 179 cas de dipht. par le sérum. — *Bul. médical.* p. 205 - 1895.
- SHABER. — Cas de dipht. à la clinique infantile et leur traitement. — *Munich méd. Woch.* — 24 juil. 1931.
- SHUBERT. — Remarques relatives à l'action curative du sérum de Behring. — *Dutch méd. Woch.* N° 22. p. 476. mai 1894.
- SIEGERT. — La trachéotomie pour croup avant et depuis la sérothérapie. — Recherches basées sur 3700 cas — *Jahrb f. Kinder.* LII. 1. 1900.
- SIMON. — Traitement de la dipht. — *Bul. méd.* N° 96, p. 1054. 1894 et N° 99. 1894.
- SISTERNES. — La séroth. de la dipht. — *Gaz méd. catalane* — 15 avril 1897.
- SMIRNOW. — Du traitement de la dipht. par des antitoxines obtenues artificiellement. — *Berlin Klin. Woch.* 23 juillet 1894 et 29 juillet, 5 août 1895.

- SOC. D'HYGIÈNE ET DE MÉD. DE BORDEAUX. — Février 1896 : La séroth. à Bordeaux : statistique de 1895.
- SOC. IMPERO ROYALE DE MÉD. DE VIENNE. — Années 1895 - 1896 - 1897, etc...
- SORENSEN. — 1). La dipht. dans les salles réservées aux scarlatineux. — *Zeits. f. Hyg.* XXIX - 2 - 1894.
- 2). Essais de traitement sérath. de la dipht. à l'Hôpital de Blegdam Copenhague. — *Thérap. monats.* — mars et août 1896.
- SPENCER. — Traitement de la dipht. par la sérothérapie. — *Union de las scien. méd.* — 1^{er} mai 1896.
- SPRONK et WIRTZ. — De la sér othérapie et de la séroprophylaxie de la D. en Hollande. — *Neder tyd. v. Cemeesk.* — 26 sept. 1896.
- STANLEY BANK. — 1.) Séroth. dans la dipht. maligne. — *Lancet.* N° 4 juillet 1928.
- 2.) Séroth intensive dans la dipht. — *Proc. of. Roy. soc. of. méd.* — oct 1928
- DE STELLA. — Toxine et antitoxine dans la dipht. — *Arch. internat. d'oto-rhino laryngo.* — Janv.-février 1905.
- STODEL et BOURDIN. — 1.) Flocculation des fractions isolées de proteine du sérum A. D. — *Soc. de Biol.* CX. N° 16. p. 32 — 7 mai 1932.
- 2.) Vitesse de flocculation du sérum A. D. Purification et concentration par électromose — *Soc. de Biol.* CX. N° 16. — 7 mai 1932.
- STRAUSS. — Rapport sur la sérothérapie. — *Acad. de Méd.* 16 oct. 1894.
- SUZUKI. — Sérum A. D. et antitétanique épurés par le procédé de Besredka — *Journal of. Oriental méd.* — mai 1923.
- SYNGE. — Diphtérie. — *Méd. Press.* CLXXVI. p. 97. 1928.
- SZIRMAL. — Traitement de la dipht. — *Wien. Klin Woch.* N° 5. janv. 1932.
- SZONTAG. — A propos du traitement antitoxique de la dipht. — *Jahrb. f. Kinder* XVIII. 3. p. 231 - 1908.
- SZTARK. — Traitement de la dipht. par le sérum à hautes doses — Bordeaux 1917.
- TALAMON. — Traitement de la pneumonie par le sérum A. D. — *Soc. méd. des Hôpitaux.* — 22 janv. 1901.

TANON. — La dipht. — *La médecine* IX. N° 15. p. 1137. déc. 1923.

TECHOUÉYRES. — Discordance entre la valeur antitox. d'un sérum A. D. et son efficacité. Essai d'explication. — *Presse médicale* N° 58, p. 918 - 1918.

TELLIER. — Contribution à l'étude de la dipht. à Lille. — *Thèse de Lille* 1897.

THOMAS. — La séroth. intensive dans le traitement des angines dipht. graves. — *Thèse de Paris* 1909.

TIMMERMANN. — Etudes comparatives de la réaction de floculation de Ramon, effectuée avec une quantité d'antigène constante ou avec une quantité d'antisérum constante. — *An. de l'Inst. Pasteur*. LII N° 2. févr. 1934.

TORRELA. — Séroth. et traitement local de la dipht. — *Rev. intern. d'Hyg.* janv. 1895.

TUNMER. — Résultats comparatifs du traitement A. D. avant et après l'introduction de la sérothérapie. — *Berl. Klin. Woch.* — 15 janv. 1910.

UCKE. — 1.) Le génie épidémique autrefois et aujourd'hui. — *St-Petersbourg Méd. Woch.* 15 août 1903.

2.) Un cas de septicémie à bacille dipht. — *Centr. f. Bakt.* XLVI N° 4 p. 292 - 1908.

VARIOT. — 1.) Le sérum A. D. est-il homogène. — *Journ. de clin. et thérap. infant.* — 14 mars 1895.

2.) Observation sur la caducité des membranes dipht. après les injections de sérum A. D. — *Journ. de clin. et thérap. inf.* — 21 1895.

3.) Auto-observation de dipht. avec association microbienne. — *Soc. méd. des Hôp.* — 16 déc. 1896.

4.) La dipht. à l'Hôpital Trousseau. — *Soc. méd. des Hôp.* — 2 juillet 1897.

5.) La dipht. et la sérothérapie — *Maloine édit.* 1898.

VARGAS MARTINEZ. — Mas sobre la dipht. — *Méd. de los nimos* — Barcelone N° 327. mars 1927.

VEEDER. — Injections intraveineuses et intramusculaires d'antitox. dipht. — *Journ of. Missouri méd. assoc.* XII J. 145. 1915.

VILLA. — Traitement de la dipht. par le sérum. — *Reforma méd.*, p. 680, 1894.

WASHBOURN. — 1.) Des effets du sérum A. D. — *Assoc. Méd. Britan.* — 2 août 1895.

2.) Sur une série de cas de dipht. traités par le sérum A. D. — *Soc. clin. de Londres*, janv. 1894.

WASHBOURN, GOODAL et CARD. — La sérothérapie A. D. à Londres. — *Soc. clin. de Londres*, janv. 1895.

WASSERMANN. — 1.) De la prédisposition individuelle et la prophylaxie vis-à-vis de la dipht. — *Zerts, f. Hyg.* XIX. 3. 1895.

2.) Un nouveau sérum dipht. — *Deutsch. méd.* 15 oct. — 30 oct. 1902. N° 44.

WATELET. — De l'association du sérum A. D. et du traitement local de l'angine dipht. — *Thèse de Paris* 1898.

WEIBGEN. — Contribution à l'étude du traitement de la dipht. — *Deutsch méd. Woch.* — 19 juillet 1894.

WEILL BENJAMIN. — La dipht. à l'Hôpital des Enfants Malades. — *Soc. Méd. des Hôp.* — 12 juin 1903.

WEILL-HALLÉ. — 1.) 25 années de sérothérapie A. D. — *Office International d'Hyg. publique.* — p. 1220 - nov. 1919.

2.) Voie d'introduction et posologie du sérum antitoxique dans le traitement de la dipht. — *Soc. Méd. des Hôp.* 1920.

3.) Le titre antitoxique et la valeur thérapeutique des sérums A. D. — *Office International d'Hyg. Publique* — p. 123 - juin 1922.

4.) Les sérums thérapeutiques. — *Off. Intern. d'Hyg. publ.* — P. 1387 - nov. 1922.

5.) Etat actuel de la sérothérapie. — *Off. inter. d'Hyg. publ.* — P. 1534 - déc. 1922.

6.) Arrangement sur les sérums A. D. — *Bruxelles Méd.* — p. 435, 1927.

7.) A propos de la valeur thérapeutique des sérums A. D. purifiés. — *Pédiatrie pratique.* — N° 20 - 15 juillet 1927.

8.) Le sérum purifié dans la dipht. — *Journal des Praticiens.* — N° 46, p. 746, nov. 1928.

9. Dipht. et sérothérapie à l'Hôpital des Enfants Malades. — *Acad. de Méd.* — 16 juin 1931.

10.) Enquête sur la sérothérapie A. D. — *Pédiatrie pratique.* — N° 18, 25 juin 1931.

- WEISSBECKER. — Traitement de la dipht. par le sérum de diphtériques convalescents. — *Munich med. Woch.* — 27 sept. 1898.
- WEISSENBERGER. — La séroth. A. D. et le tubage à l'Hôpital des Enfants Malades de Bâle. — *Gahb. f. Kinder.* — LII - 3 - 1900.
- WENNER. — Résultats du traitement de la dipht. depuis l'introduction de la sérothérapie à l'Hôpital des Enfants de Zurich. — *Arch. f. Kinder.* — XXVII - 1 - 2 - 1899.
- WENNERBERG. — Influence de la sérothérapie sur la mortalité par dipht. — *Hygiea* — fév. 1909.
- WICKMANN. — Contribution à l'étude des doses élevées de sérum dans la dipht. — *Monast. f. Kinder.* — IX. 1910.
- WIDERHOFER. — Traitement de la dipht. par le sérum antitox. — *Soc. imp. roy. de Méd. de Vienne.* — 21 déc. 1894.
- WIELAND. — Le sérum A. D. — *Correspon. Bl. f. Schweiz Aertze.* — 15 juillet 1903.
- WILLEMIN, CLOG et MULLER. — Détermination clinique de la dose nécessaire dans la séroth. dipht. — *Soc. de Pédiatrie.* — N° 2, p. 99 - 20 févr. 1934.
- WILSON et WILSON. — La dipht. à l'hôpital Drenedin de 1921 à 1931. — Etude clinique et statistique. — *British med. journ.* — N° 3749 - p. 871 - 12 nov. 1932.
- WINTERS. — Clinical observations upon the use of antitoxine in dipht., and a personal investigation of this treatment in the principal fevër hospitals of Europe, during the summer of 1895. — *Med. record.* 2 juin 1896.
- WOLFF. — Traitement de la dipht. par le sérum. — *Soc. de méd. berlinoise.* — 12 déc. 1894.
- WOSWINCKEL. — Résultats de la sérothérapie A. D. — *Deutch med. Woch.* 13 mai 1894.
- WRIGHT HELEN et RANKLIN. — Les différents types biologiques de bacille dipht. et leur signification clinique. — *Lancet*, N° 5695, 22 oct. 1932.
- ZERI. — Sur la différence d'efficacité du sérum thérapeutique suivant le point de pénétration du germe correspondant. — *Policlínico.* — X. 7, 8 et 9. — Oct. 1903.

ZOELLER. — 1.) Rôle du terrain dans l'infection dipht. — *Soc. Méd. des Hôp.* XLIX p. 853 - 1925.

2.) De quelques notions nouvelles concernant l'infection dipht. et l'immunité A. D. — *Arch. de méd et de pharmacie militaire* — N° 4. 1926.

3.) Les anatoxines. — *Gaz. des Hôp.* 1926.

ZOELLER et LESBRE — Diphtérie - sérums et vaccins. — *Journ Méd. français.* — N° 10 oct. 1926.

ZOLLIKOFFER. — L'évolution de la dipht. sous l'influence de la sérothérapie. — *Correspond. Bl. f. Schweiz Aertz.* — 15 sept. 1900.

ZUCKER. — La dipht. au cours de la dernière décade et sa mortalité. — *Wien. Klin Woch* — 2 nov. 1905.

TABLE DES MATIÈRES

	PAGES
CHAPITRE PREMIER. — <i>Historique.</i>	1
CHAPITRE II. — <i>Techniques.</i>	15
CHAPITRE III. — <i>Recherches sur le pouvoir de préservation du sérum antidiphtérique préparé par l'anatoxine vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale</i>	21
CHAPITRE IV. — <i>Etude comparative du pouvoir préventif exercé par le sérum préparé par la toxine, et de celui qu'exerce le sérum préparé par l'anatoxine vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale chez le cobaye</i>	33
CHAPITRE V. — <i>De l'influence de la richesse en unités antitoxiques du sérum antidiphtérique sur la valeur de la préservation exercée par ce sérum contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées</i>	41
CHAPITRE VI. — <i>De l'influence de l'avidité du sérum antidiphtérique sur la valeur de préservation exercée par ce sérum contre le pouvoir pathogène essentiel de souches récemment isolées.</i>	47
CHAPITRE VII. — <i>Etude comparative des pouvoirs de préservation exercés vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale par des sérums purement antitoxiques et par des sérums à la fois antitoxiques et antimicrobiens</i>	51
CHAPITRE VIII. — <i>Etude comparative du pouvoir curateur exercé vis-à-vis de l'infection diphtérique expérimentale par divers sérums antidiphtériques</i>	61
CHAPITRE IX. — <i>Considérations générales</i>	73
<i>Conclusions</i>	77
<i>Bibliographie</i>	81

